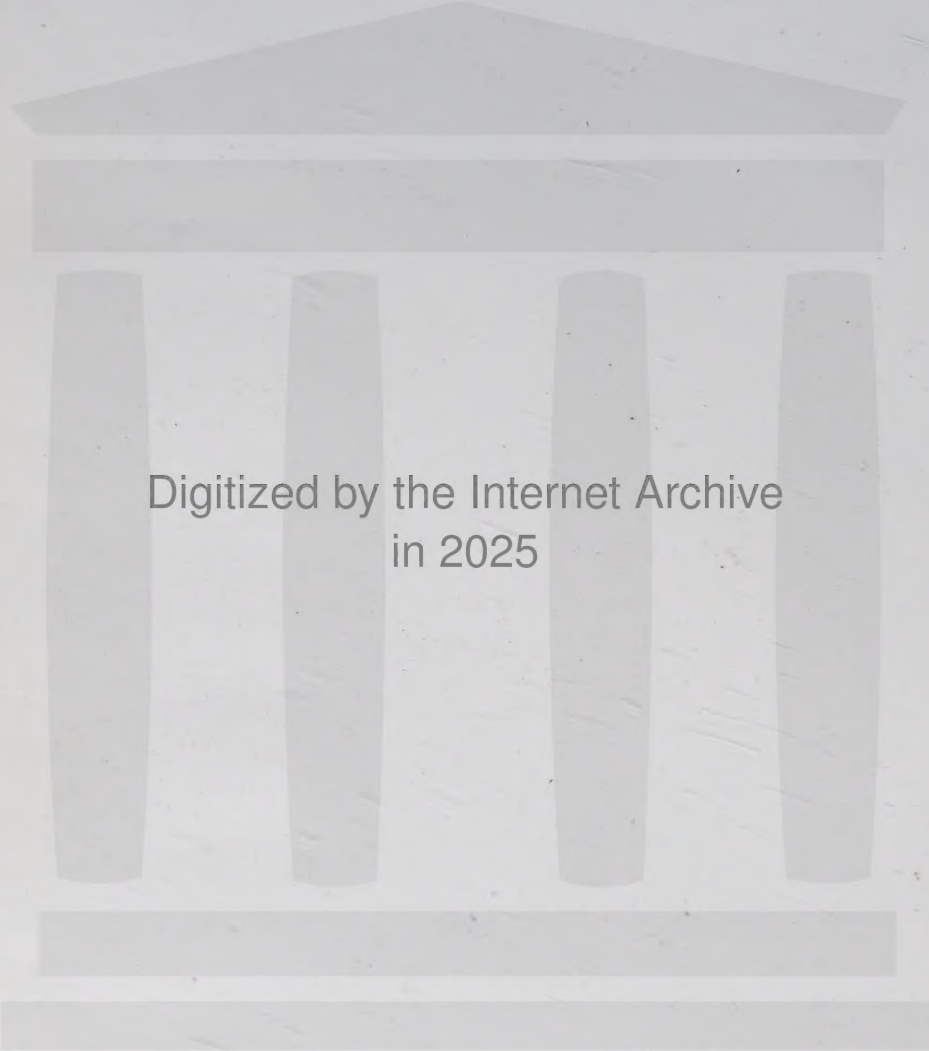


23.X.209.

2 vols 60. -

typ \$2. -



Digitized by the Internet Archive
in 2025

DIE ERREGER UND DER BAU

DER

GESCHWÜLSTE

INSBESONDERE DER

KREBSGESCHWÜLSTE

VON

DR. LUDWIG FEINBERG

BERLIN.

I. BAND.

BERLIN.

R. FRIEDLÄNDER & SOHN, NW., KARL STR. 11.

1907.

8652 Bc



Vorwort.

Die wahren Fortschritte in der Wissenschaft werden nicht auf dem Markte und mit dem Geschrei der Masse geschaffen, sondern nur durch stille und emsige Arbeit.

Wenn wissenschaftliche Abhandlungen und Werke mit möglichst nüchternen Ausdrücken veröffentlicht werden sollen, frei von jedem Enthusiasmus und gänzlich losgelöst von eigenen Empfindungen, so mag es dem Verfasser dieser Mitteilungen im Vorwort gestattet sein, mit einigen persönlichen Bemerkungen die Vollendung eines Werkes in die wissenschaftliche Welt zu geleiten, das mit dem ganzen Einsetzen seiner Arbeitsfähigkeiten in einer, ein Jahrzehnt umspannenden, nie aussetzenden Mühe und Ausdauer geschaffen ist.

Wenn ich auf den Weg, den eine solche Arbeit weist, zurückschaue, und den Blick über die Weite und die Steilheit dieses zurückgelegten Pfades schweifen lasse, so überkommt mich ein besonderes Gefühl der Befriedigung. Denn der Leser des Inhaltes dieses Werkes sieht dasselbe vollendet vor sich liegen; er weiss nichts von denjenigen Stunden und Tagen, in denen meine körperlichen Kräfte zu erlahmen drohten, oder in denen mir ein Ausweg aus den vorliegenden Forschungen und eine völlige Aufklärung dieses so grossen und, wenn auch geschlossenen, dennoch verschiedene verderbliche Krankheitserscheinungen umfassenden Gebietes fast unmöglich erschien; er ahnt nicht im entferntesten, wie mir durch unbegründete, und zum Teil auf den oberflächlichsten Untersuchungen basierende Angriffe meiner Gegner im Verlaufe meiner Studien die Lust und Liebe an diesen Forschungen und damit die Schaffensfreudigkeit, die ja allein die Erzeugerin solcher Arbeiten und Resultate ist, geradezu vergällt wurde. Freilich zeigten mir gerade diese Angriffe wie

*

die Art derselben gegen meine Arbeiten, dass letztere richtig waren; aber andererseits war die Tatsache, dass sich in unserer, noch vor kurzem so gross dastehenden, deutschen Wissenschaft kaum einer fand, der, angesichts dieses geradezu leidenschaftlichen Verhaltens der Gegner der parasitären Ursache der Geschwülste, für die Wahrheit einzutreten den Mut hatte, doch so betrübend und für die Zukunft unserer deutschen Wissenschaft ein so trauriges Zeichen, dass ich meine ganze Energie und meinen ganzen Glaubenseifer für diese Arbeiten aufbieten musste, um solch' schwere Stunden zu überwinden. Wie schwer mir die Vollendung dieser Arbeiten gemacht wurde, kann man auch daraus ermessen, dass ich aus zahlreichen privaten und öffentlichen Demonstrationen das Gefühl fast stets wieder in meine Studierstube nahm, dass es vielen Mitgliedern verschiedener medizinischer Fakultäten, und besonders noch in Berlin, nicht darauf anzukommen schien, die Wahrheit in vorliegenden Fragen zu ermitteln, sondern sie, wenn möglich, zu unterdrücken, sei es aus Interesselosigkeit, sei es aus kleinlichen, persönlichen Gefühlen heraus. Fand sich vielleicht dieser oder jener, dessen mikroskopischer Blick bei der Ansicht meiner Präparate die Bedeutung und — ich darf wohl, ohne unbescheiden zu sein, sagen — die Wichtigkeit derselben erkannte, so waren immer gleich eine Anzahl anderer bereit, solche Autoren umzustimmen und sie gegen meine Befunde und den vorliegenden Inhalt derselben einzunehmen. Und wenn ich noch hinzufüge, dass zu diesen Angriffen, zu diesen Unterdrückungen und Hemmungen meiner Arbeiten hinzukam, dass eine Anzahl „Forscher“, obgleich sie, wie aus ihren eigenen Publikationen hervorgeht, nicht einmal die primitivsten Kenntnisse über das Gewebe der Geschwülste besaßen, sich durch die Sucht, möglichst in der Öffentlichkeit zu glänzen und möglichst noch einige persönliche Erfolge bei eventuell fruchtbaren Ergebnissen dieser schwierigen Forschung zu erhaschen, zu den oberflächlichsten Mitteilungen verleiten liessen — selbst unter Benutzung fremder Präparate — so kann man sich vielleicht ungefähr einen Begriff von dem Wirrwarr machen, der sich in dieser schon an sich so dunkel erscheinenden Frage mehr und mehr herausbildete, einen Begriff von der zunehmenden Schwierigkeit der

Aufklärung dieses Gebietes und einen Begriff von der Mutlosigkeit, die mich alledem gegenüber oft überfiel.

Dass durch derartige oberflächliche Mitteilungen und durch ein solches Verhalten auch namhafter deutscher Autoren das Ansehen unserer deutschen Wissenschaft im Auslande nicht gerade zunimmt, dürfte wohl mancher deutsche Forscher im Laufe der letzten Jahre bereits erfahren haben. Ob die Überfüllung unseres Standes, unter welcher auch exakte wissenschaftliche Forschungen wohl leiden, daran schuld ist, oder die Tatsache, dass es überhaupt immer und auf allen Gebieten nur einzelne gibt, die ihre eigene Überzeugung nur aus eigenen Anschauungen sich bilden und dass die grosse Mehrzahl sich lieber von dem lieben Freunde und Kollegen beraten lässt, (es ist dies ja viel bequemer und leichter), ich will darüber hier nicht urteilen. Nur das muss hier festgestellt werden, dass wohl selten in der Geschichte der Medizin mit derartigen Mitteln wichtige neue Forschungen zum Teil offen, zum Teil versteckt gehemmt und unterdrückt worden sind, wie meine Arbeiten über die Ursache der Geschwülste sowohl von seiten der Gegner, wie der Anhänger (!) dieser Theorie. —

Die vorliegenden Mitteilungen, die zum ersten Male zeigen, dass Vertreter der Protozoenkunde in unseren europäischen Ländern Menschen und Säugetieren zu furchtbaren Feinden werden, lassen es wohl rechtfertigen, wenn ich einen etwas breiteren Raum der Besprechung der ganzen Klasse der Protozoen an erster Stelle hier einräume. Freilich werden nur diejenigen Mitteilungen aus diesem grossen Gebiete gemacht werden, welche zum Verständnis und zur Erklärung der eigentlichen Arbeiten dieses Werkes notwendig sind und den ganzen Gang meiner Untersuchungen verständlich machen. Dazu ist einmal notwendig gewesen, den Bau der Protozoen im Gegensatz zu dem der Gewebszellen zu besprechen, um ihre Unterscheidung kennen zu lernen. Und hierzu war ferner erforderlich, dass ich einen kurzen allgemeinen Überblick über die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger noch brachte und zwar insoweit, als es sich um ihr Vorkommen, ihre Entwicklung und ihre Wirkung als

Parasiten handelte, wobei die Klasse der Sporozoen infolge der Zugehörigkeit der Erreger der Geschwülste zu dieser Protozoengruppe eine besondere Berücksichtigung erfahren musste.

Die eigentlichen, meine Arbeiten auf dem Gebiete der Ursache der Geschwülste einleitenden Worte habe ich daher auch erst nach dieser allgemeinen Besprechung der einzelligen tierischen Organismen zum Beginn der Beschreibung der Erreger der Geschwülste selbst gestellt.

Sämtliche Arbeiten sind ohne jede pekuniäre Unterstützung von seiten des Staates oder der akademischen Behörden, was ja nach den vorausgeschickten Bemerkungen nicht wunder nehmen darf, von mir ausgeführt worden. Ich habe mich natürlich daher stets sehr beschränken, aber dennoch alles, was mir persönlich an Mitteln zur Verfügung stand, zur Vollendung dieses Werkes — im ganzen eine recht erhebliche Summe — verwenden müssen. Besonders habe ich zu den Reisen, die ich in den beiden letzten Jahren zur Auffindung des Wirtstieres der Erreger der Geschwülste in den verschiedenen Gegenden Deutschlands häufig vornehmen musste, sehr viel aufwenden müssen. Die Arbeiten selbst sind von Anfang bis zu Ende ohne Hilfe von mir ausgeführt worden, wobei ich natürlich, besonders beim Beginn derselben, hier und da Unterstützung bei der Durchsicht meiner Präparate, schon zur Kontrolle, in Anspruch nahm. Ich habe den betreffenden Herren schon in meiner ersten Abhandlung („Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste“, Berlin, Aug. Hirschwald 1903) meinen Dank ausgesprochen.

Das Material erhielt ich aus einzelnen hiesigen chirurgischen Kliniken, einer Privatklinik für Hautkrankheiten und der Klinik für kleinere Haustiere; auch hierfür habe ich mich bereits in meiner ersten Abhandlung bedankt; ich möchte jedoch nochmals besonders des lebenswürdigen, verstorbenen Chirurgen, Herrn Dr. Hadra, an dieser Stelle gedenken, der infolge seines freundlichen Entgegenkommens auf meine Wünsche mit zu meinen ersten Befunden beigetragen und mir so meine Arbeiten wesentlich erleichtert hat.

Bei meinen zahlreichen Reisen in die verschiedenen Gegenden und Dörfer bin ich in stets freundlicher, zum Teil gastfreier Weise

von den Geistlichen der betreffenden Dörfer, wie auch von den Dorfältesten aufgenommen worden. Für diese Hilfe habe ich in meiner, im vorigen Sommer erschienenen kleinen Abhandlung („Über die Verhütung der Infektion mit den Erregern der Krebsgeschwülste“) mich noch besonders zu bedanken gleichfalls Gelegenheit genommen.

Alle dargestellten Abbildungen und Zeichnungen sind nach eigenen Original-Dauerpräparaten angefertigt worden. Um zur Lösung dieser so schwierigen Frage recht objektiv die Tatsachen darzustellen, hat der Lithograph, Herr E. Laue, auf meinen Wunsch sich zu den Vorlagen fast sämtlicher Abbildungen die mikroskopischen Bilder angesehen, um so eine recht genaue Wiedergabe derselben durch den Steindruck bringen zu können. Ich habe dann jede einzige Lithographie auf dem Steine, sobald sie in schwarzer Farbe ausgeführt war, persönlich zur Begutachtung und zur Kontrolle angesehen und habe schliesslich bei Herstellung der Auflage selbst fast jede Tafel einer Besichtigung unterzogen, so dass der Atlas bei der sorgfältigen Darstellung der Lithographien möglichst naturgetreu, wie ich glaube, die Präparate wiedergibt. (Bemerkungen, die Farbenunterschiede betreffend u. a., vergl. Tafelerklärung.)

Die Original-Dauerpräparate zu den gesamten vorliegenden Abbildungen (nur sehr vereinzelte Figuren sind nicht nach Dauerpräparaten dargestellt worden) bin ich gern bereit, jedem Interessierten zu demonstrieren. Ich mache diese, an sich selbstverständliche Bemerkung deswegen, weil von zahlreicher Seite aus dem In- und Auslande verschiedene Wünsche um Einsendung meiner Präparate an mich im Laufe der Jahre herangetreten sind, welche ich bisher, d. h. bis zum Abschluss dieses Werkes, infolge eigener trauriger Erfahrungen, die ich mit meinen ersten Präparaten gemacht habe, zu meinem grössten Bedauern nicht erfüllen konnte, da diese meine ersten — noch nicht einmal ganz fertigen — Präparate während meiner vorübergehenden Abwesenheit (!) von Berlin am 15. November 1900 von Herrn v. Leyden in der Charitégesellschaft zu Berlin demonstriert worden sind; (ein Kommentar hierzu dürfte sich wohl, besonders noch in Anbetracht des Inhaltes solcher Publikationen, völlig erübrigen)!

Was die Literatur über die Ursache der Geschwülste betrifft, so habe ich schon in meiner ersten Abhandlung eine möglichst sorgfältige Auswahl in objektiver Weise zu treffen gesucht, freilich nur insoweit, als sie die mitzuteilenden Forschungen an sich berührte. Denn einmal glaube ich kaum, dass es für das Verständnis meiner früheren Arbeiten sowohl, als dieser Mitteilungen förderlich gewesen wäre, wenn ich den gesamten Wust der Literatur auf diesem Gebiete einer eingehenden Besprechung unterzogen hätte, andererseits ist ja auch von Borst der bis vor einigen Jahren auf dem ganzen Gebiete der Geschwülste erschienenen Literatur in umfassender Weise eine ausführliche Beachtung zuteil geworden. Die Bewältigung der Literatur der Protozoenkunde hat mir Herr Dr. Berndt in dankenswerter Weise durch seine stete Unterstützung wesentlich erleichtert.

Was die äussere Form dieses Werkes betrifft, so habe ich den Atlas in der ursprünglichen Grösse des Kartons für die Tafeln bestehen lassen, da der breitrandige Untergrund die Übersicht und ein klares Verständnis für diese neuen und in ihrer Entwicklung so verschiedenen Parasiten noch erleichtern könnte. Auf diese Weise weist der erste Band einen kleineren Umfang auf, als der zweite. Es bleibt jedoch jedem unbenommen, den zweiten Band beim Einreihen in die Bibliothek dem ersten im Format gleichzumachen, da bei der Anfertigung jeder einzelnen Tafel stets hierauf Rücksicht genommen ist. —

Wenn ich mir bewusst bin, dass der Inhalt dieser Mitteilungen früher oder später, sobald sie anerkannt sein werden, eine völlige Umwandlung aller unserer Anschauungen auf dem Gebiete des Gewebes und der Ursache der Geschwülste bringen wird, und dass durch die vorliegenden Forschungen alle, noch so sorgfältigen und exakten zahlreichen Arbeiten und Abhandlungen über das Gewebe der Geschwülste, die uns bisher Aufklärungen auf diesem umfassenden Gebiete zu geben geglaubt haben, einen gänzlichen Umsturz erfahren werden, so dürfte es wohl kaum nötig sein, noch hier zum Ausdruck zu bringen, dass dieses Bewusstsein in keiner Weise mit einer Geringschätzung der bisherigen, so grossen und so vielseitigen Literatur über die Histologie der Geschwülste verbunden ist. Vielmehr möchte ich hier bereits an erster Stelle R. Virchows gedenken, dessen in der „Onkologie“ niedergelegte, grundlegende Ansichten über die Geschwülste

(wohl infolge der früher so wenig entwickelten Technik) sich zwar als durchaus irrig erwiesen haben (wie die vorliegenden Mitteilungen zeigen), der jedoch zum ersten Male das grosse Gebiet der Geschwülste zusammenzufassen und so einen einheitlichen Überblick über dieses Kapitel der medizinischen Wissenschaft zu geben sich bemüht hat; und ich möchte ferner den anzuerkennenden Fleiss vor Borst hervorheben, der alles, was auf dem Gebiete der Geschwülste bis vor einigen Jahren veröffentlicht worden war, sorgfältig zusammengetragen hat, und welcher auf diese Weise, wie ich glaube, infolge vorliegender Mitteilungen, in dem Reiche dieser Krankheitserscheinungen das Ende einer Periode dargestellt hat, die trotz alles aufgewandten Fleisses ebensowenig vermocht hat, den eigentlichen Bau und die eigentliche Entstehung der Geschwülste in irgend einer Weise aufzudecken, wie sie gänzlich unfruchtbar in der wichtigsten Frage dieses Gebietes, in der Erkennung und in der Aufklärung der Ursache der Geschwülste gewesen ist.

Denn dass allein die Aufklärung der Ursache der Geschwülste auch zugleich eine Aufklärung und Aufhellung des gesamten Baues und der Entstehung der Geschwülste zu geben imstande ist, hoffe ich, nachdem mir dies bereits nach meinen ersten Untersuchungen klar geworden war, in den vorliegenden Mitteilungen völlig einwandfrei beweisen zu können. Und wenn ich bei meinen ersten Arbeiten auch noch nicht die Hoffnung aussprechen gewagt habe, dass die Verfolgung dieser Studien über die Ursache der Geschwülste, insbesondere der Krebsgeschwülste, sogar dazu führen müsse, die Gefahr der Infektion mit den Erregern der Geschwülste durch die Auffindung ihres Aufenthaltsortes gänzlich zu beseitigen, so war es doch gerade die Erreichung dieses Zieles, das mich stets gegen die zahlreichen Angriffe und Unterdrückungsversuche meiner Gegner mit aufrecht erhalten und so diese Arbeiten zum völligen Abschluss gebracht hat.

Und so wandere denn hinaus, du liebes Werk, an dem ich jahraus, jahrein mit ganzer Hingabe ein Jahrzehnt gearbeitet habe, und das nun vollendet vor mir liegt; wandere hinaus in die Welt und verkünde die Wahrheit — auch denen, die sie nicht wissen

wollen! Verkünde ihnen, dass niemals Eifersucht, Neid oder gar kleinliche Intriguen, wo immer sie auch sonst triumphieren mögen, auf demjenigen Gebiete die Oberhand gewinnen werden, auf dem nur dieses eine Gesetz, nur dieser eine Faktor herrscht, die Wahrheit! Sammle um dich alle diejenigen, welche die Absicht, diese Wahrheit zu erforschen, nicht im Munde führen, sondern in die Tat umsetzen; dann dürftest du die doppelte Bestimmung, die dich geschaffen hat, erfüllt haben, die Förderung der Wissenschaft und das Wohl der Menschheit!

Halensee-Berlin im März 1906.

Ludwig Feinberg.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Teil. Die einzelligen tierischen Organismen	1
A. Verschiedenheit der Kernform der Protozoen und Gewebszellen	1
Bedeutung des Kerns für die Zellen aller lebenden Organismen; Vorhandensein von Kernen oder kernähnlichen Substanzen in allen lebenden Organismen (auch in den Bakterien); der Kern als wichtigster Bestandteil der Zelle; Feststellung des Bestehens einer tieferen Entwicklungsstufe der Protozoenzelle im Gegensatz zu der höheren der Metazoenzelle (Gewebszelle) durch die Beschaffenheit des Kerns.	
1. Der Bau und die Form des Kerns der Gewebszellen	4
Struktur, verschiedene Ansichten der Struktur; Kernmembran, Kerngerüst, (Liningerrüst und Chromatin, Mikrosomen und Makrosomen) Kernsaft, Nukleolen; Bestimmung der Nukleolen; verschiedene Färbemethoden für die echten Nukleolen, ihre Unterscheidung von der Chromatinsubstanz.	
2. Die chemische Zusammensetzung des Kerns der Gewebszellen	13
Die verschiedene Zusammensetzung der Nukleine; grösserer und geringerer Phosphorgehalt derselben; intensivere und schwächere Färbung der Kerne. Die Substanz des Plastins, die Verschiedenheit des Plastins von dem Nuklein, die Grundsubstanz (Lanthanin).	
3. Der Bau des Kerns der Eizellen	17
Die Kernkörper der Eizellen (Keimflecke); der Kernsaft der Eizellen; Kernmembran. Die Verschiedenheit des chromatinhaltigen Kernkörpers (der Nukleine) der Eizellen von der Chromatinsubstanz (den Nukleinen) der Gewebszellen und der Protozoen. Ähnlichkeit der Kernform der einfachen Protozoenzelle und der Eizelle. Vorkommen von echten Nukleolen oder	
Feinberg. Die Erreger der Geschwülste.	A

	Seite
Nukleolarsubstanzen (Plastin) in dem Kernkörper der Eizellen bei Arachnoiden und Mollusken. Zusammensetzung der Kernkörper der Eizellen der anderen Tierklassen.	
4. Der Bau und die Form des Kerns der Protozoen	22
Struktur; Kernpunkt; Kernsaft, Kernmembran (bei einfachen Protozoenformen); Fehlen des Nukleolus (echten Nukleolus) bei allen Protozoen; Bezeichnung des eigentlichen kleinen runden Kernkugelhens der Protozoen als Kernpunkt im Gegensatz zum Kerngerüst der Gewebszellen. Der Kern der Trypanosomen, die ausgebildete Form der Ciliatenkerne. Die Ausnahmen des Euglenen- und Dinoflagellatenkerns; Fehlen der Kernmembran bei den Sporozoen. Der Kern der Sporozoen.	
5. Die chemische Zusammensetzung des Protozoenkerns	35
Die den Kernpunkt ausmachenden Nukleine. Fehlen einer echten Nukleolarsubstanz (Plastin) bei allen Protozoen. Verschiedenheit der Nukleine der Protozoen und der Nukleine der Metazoenzellen ebenso wie der Eizellen.	
6. Zusammenfassende vergleichende Betrachtung des Kerns der niederen und höheren Zellen	42
Fehlen jedes Nukleolus und jeder Nukleolarsubstanz bei allen einzelligen selbständigen Organismen, d. h. bei allen auf der einfachsten Stufe der Entwicklung stehenden Zellen. Vorkommen der eigentlichen Kernsubstanz (Nuklein) bei den einfachsten Formen der Protozoen in einem kompakten, mehr oder minder runden Körperchen (Kernpunkt). Gegenüberstellung des hoch organisierten Gewebszellkerns in seiner ausgebildeten Struktur und des noch unausgebildeten Zellkerns der Eizelle und des Protozoenkerns in seiner einfachsten Beschaffenheit. Abschaffung der Bezeichnung „Nukleolus“ für alle niederen Zellkerne, auch für den Kernkörper der Eizelle.	
B. Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger	48
I. Allgemeines	48
Das Vorkommen der Vertreter der vier Klassen der Protozoen (Rhizopoden, Mastigophoren, Sporozoen und Ciliaten) als Parasiten und Krankheitserreger. Das ausschliessliche Vorkommen der Sporozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Die bisherige Furchtlosigkeit vor den Protozoen als verderblichen und tötenden Krankheitserregern in Europa. Einteilung der protozoischen Parasiten nach ihrem Vorkommen.	

	Seite
2. Sporozoen	53
Die Sporenbildung der Sporozoen als ihr eigentliches Charakteristikum. Einteilung der Sporozoen. Die unrichtige Einteilung der Sporozoen. Einteilung der Sporozoen nach Art ihrer Fortpflanzung; geschlechtliche und ungeschlechtliche Fortpflanzung der Sporozoen.	
a) Bau der Sporozoen	55
Der Kern der Sporozoen. Fehlen der Kernmembran bei den Sporozoen. Bestehen des Kerns der Sporozoen aus Kernpunkt und Kernsaft. Verschiedenheit der Art des Vorkommens von Sporozoen. Der Bau und die Form der Sporozoen im Gewebe. Das Vorkommen einer Zellmembran bei allen Sporozoen im Gewebe. Verwechslung der Zellmembran bekannter Sporozoen mit der Kernmembran anderer Protozoen (z. B. der Myxomyceten); Erkennung der kleinen Sporozoenzellen im Gewebe.	
b) Entwicklung der Sporozoen	60
Doppelte, völlig getrennt voneinander verlaufende Entwicklung der Sporozoen; die einfache oder multiple Teilung und die Sporenbildung. Autoinfektion des Wirtstieres durch die einfache Teilung und Infektion eines neuen, gesunden Individuums durch die Sporenbildung. Die Sporenbildung als das Wesentliche der Fortpflanzung der Sporozoen; die Entstehung der Sporenbildung durch Vereinigung zweier Individuen (geschlechtliche Fortpflanzung) und durch eine innere Umwandlung ohne Vereinigung zweier Individuen (durch ungeschlechtliche Fortpflanzung); Vollendung der Sporenbildung bei geschlechtlicher und ungeschlechtlicher Fortpflanzung ausserhalb des eigentlichen Wirtstieres. Beweis für diese Behauptung; die Entwicklung des <i>Coccidium cuniculi</i> ; Entwicklung von Myxosporidien und Mikrosporidien; (die scheinbare Ausnahme von <i>Nosema bombycis</i>); Entwicklung der Haemosporidien. Bedingungen für die Sporenbildung bzw. für die Vollendung der Sporenbildung in der Aussenwelt. Abhängigkeit der Sporenbildung von bestimmten Faktoren; Ergebnis einer zweifachen Möglichkeit der Vollendung der Sporenbildung der Sporozoen: a) in der freien Aussenwelt, b) in einem zweiten Wirtstier [Zwischenwirt].	
c) Lebensweise und Wirkung der Sporozoen	74
Verschiedenartigkeit der Lebensweise und der Wirkung der Sporozoen; Bedeutung der Lebensweise und Wirkung bisher bekannter, im Gewebe vorkommender Sporozoen für die Anschauung einer parasitären Ursache der echten Geschwülste; Wirkung der im Gewebe vorkommenden Sporozoen auf die	

Gewebszellen; Ähnlichkeit der durch einige Sporozoen im Gewebe von Fischen verursachten Geschwulstformen und der Geschwülste der Menschen und Säugetiere. Die Möglichkeit einer parasitären Ursache der Geschwülste. Aussicht der Zugehörigkeit event. vorhandener Erreger der echten Geschwülste zu der Klasse der Sporozoen. Verschiedenartigkeit der Geschwülste der Menschen und Säugetiere und der Geschwülste niederer Tiere. Verschiedenartigkeit der event. vorhandenen Erreger der Geschwülste von allen bisher bekannten protozoischen Krankheitserregern.

	Seite
II. Teil. Der Erreger der Geschwülste	81
A. Einleitung	81
<p>Historische Überlieferungen über das Wesen der Geschwülste (Galen, Morgagni). Die Ansichten hierüber von Cruveilhier, J. Müller, Lebert und R. Virchow. Die „Unmöglichkeit“ einer Erklärung des Wesens der Geschwülste für irgend einen „lebenden Menschen“ (R. Virchow). Angaben der Gründe, weshalb bisher ein richtiges Bild der Vorgänge des Baues und der Gewebe der Geschwülste niemals erhalten ist. Die Ursache der Geschwülste zugleich die Aufklärung für die Aufhellung und die Entstehung des gesamten Baues aller Geschwülste. Die Unrichtigkeit der bisherigen Anschauungen in der Histologie der Geschwülste. Die Aufklärung der Ursache der Geschwülste; Beantwortung aller Fragen in der Pathologie der Geschwülste.</p>	
B. Geschichtliches	86
<p>Die geschichtlichen Tatsachen über die Ursache der Geschwülste. Ansichten von Bichat u. a. Die bisherigen fatalistischen Anschauungen über die Ursache der Geschwülste (Cohnheim, Ribbert, Marchand, Borst u. a.). Ansichten über die parasitäre Ursache der Geschwülste. Literatur hierüber.</p>	
C. Bestimmung des Begriffes Geschwulst . . .	93
<p>Frühere Ansichten über die Unterscheidung von Geschwülsten, Schwellungszuständen, Körperdefekten und bekannten Infektionsgeschwülsten. Neuere Ansichten hierüber. Die Bestimmung des Begriffes Geschwulst ohne jede Beziehung zu ihrer Ursache. Völlige Unrichtigkeit der Ansichten von Borst. Tatsächliche Bestimmung einer Geschwulst durch Aufklärung ihres ursächlichen Moments. Angebliche Trennung von „gutartigen“ und „bösartigen“</p>	

Geschwülsten bzw. Krebsen (angebliche Ansteckungsgefahr für die bösartigen Geschwülste, Krebskranken Häuser, (!) Czerny). Unmöglichkeit einer vollständigen Trennung von gutartigen und bösartigen Geschwülsten.

D. Die Histosporidien 99

Erste Versuche zur Aufklärung der Ursache der Geschwülste. Ähnlichkeit von echten Geschwülsten der Menschen und Säugetiere mit Geschwulstformen von niederen Tieren, die durch Sporozoen hervorgerufen werden. Möglichkeit einer parasitären Ursache der Geschwülste und Möglichkeit des Vorhandenseins von Sporozoen in Geschwülsten als Erreger der Geschwülste. Merkmale für das Auffinden von Protozoen bzw. Sporozoen in den Geschwülsten. Bau des Kerns der Protozoen bzw. Sporozoen. Charakteristikum für die Vertreter dieser Tierklasse.

1. Bedingungen zur Auffindung der Histosporidien 103

Untersuchung von nur frischen Geschwülsten oder solchen Geschwülsten, die erst kurze Zeit zur Beobachtung gekommen waren. Schnelligkeit der Fixation der zu untersuchenden Gewebstückchen. Vermeidung von Druck und Quetschung der zu untersuchenden Gewebstückchen. Vorsichtigste Fixation. Angabe der Gründe über die besonders geeignete Beschaffenheit der Tumoren von Säugetieren zum Auffinden der Histosporidien.

2. Bau der Histosporidien 111

Zellmembran, Protoplasma, charakteristischer Kern. Kurzer Hinweis auf die weitere Verfolgung der Lebensweise und die Entwicklung der Histosporidien.

4. Lebensweise der Histosporidien 117

Abhängigkeit der Lebensweise der Parasiten von ihren Existenzbedingungen, von ihrer Ernährung und von ihrer gesamten Entwicklung im Gewebe der Menschen und Säugetiere.

a) Existenzbedingungen 117

Ihr inniges Gebundensein an das Gewebe als solches; sofortiges Aufhören ihrer Existenzfähigkeit ausserhalb des Gewebes. Unmöglichkeit einer Existenz in der Blut- oder Lymphflüssigkeit; die hierdurch bedingte auffallende Art der Metastasierung. Verschiedene Beweise für den sofortigen Untergang der Parasiten ausserhalb des Gewebes.

b) Ernährung und Stoffwechsel 123

Ernährung der Histosporidien durch Osmose (durch ihre Zell-

membran). Aussaugen des Gewebes von seiten der Parasiten. Fehlen eigentlicher Toxine im Sinne der von den Bakterien bei ihrem Stoffwechsel gebildeten Gifte. Unrichtige Ansicht von Borst über das „unendliche“ Wachstum von Gewebszellen. Ungeeignetheit der Substanzen der Gewebszellkerne für die Ernährung der Parasiten. Kurzer Hinweis auf den Kampf der Gewebszellkerne gegen die Parasiten.

Ernährung der Histosporidien im Bindegewebe 129

Ungünstige Ernährung für die Parasiten im Bindegewebe. Kampf des Bindegewebes gegen die Parasiten. Einschluss derselben durch Bindegewebskapseln. Durchbruch des Bindegewebes von seiten der Parasiten.

Ernährung der Histosporidien im Fettgewebe 132

Günstige Ernährung der Histosporidien im Fettgewebe; Vorteil für den Wirt infolge dieser Ernährung; stetes Umgeben der Parasiten durch Fettzellen. Erhebliches Wachstum der Fettgeschwülste.

Ernährung der Histosporidien bei ihrer unmittelbaren Lage an Gefäßen 133

Günstige Ernährung der Parasiten durch die Gefäße. Nachteil für den Wirt infolge dieser Ernährung. Hineinwuchern der Parasiten in Gefäße. Günstiger Einfluss für die Fortpflanzung der Parasiten durch ihre Ernährung in unmittelbarer Lage an Gefäßen. Auftreten zahlreicher Metastasen.

5. Einreihung und Einteilung der Parasiten 137

Einreihung der Parasiten in die Klasse der Sporozoen. Spezielle Einreihung der Histosporidien in die durch ungeschlechtliche Fortpflanzung bestimmte Einheitlichkeit der Sporozoen. Zwei verschiedene Typen der Parasiten. Fragestellung nach zwei oder mehreren Familien und Gattungen dieser Parasiten. Bestimmung von nur einer Familie und nur einer Gattung Histosporidium. Feststellung mehrerer Arten der Gattung Histosporidium. Aufstellung der ersten Art der Gattung Histosporidium als Erreger der Epithel- und Binde-substanzgeschwülste, ebenso einer Anzahl anderer Geschwulstformen (unechter Mischgeschwülste, echter, teratoider Mischgeschwülste, Cystengeschwülste u. a.). Bezeichnung dieser Spezies der Gattung Histosporidium (Histosporidium multiforme). Aufstellung einer zweiten Histosporidienart als Erreger von bestimmten Geschwulstformen (angeblichen „Lymph- und Blutgefäß“-geschwülsten, Endotheliome.) Bezeichnung dieser zweiten Art der Gattung Histosporidium (Histosp. atrox). Aufstellung einer dritten

Histosporidienspezies als Erreger anderer bestimmter Geschwulstformen (Psammome, Cholesteatome, Cylindrome). Bezeichnung dieser Histosporidienart (*Histosp. germinans*). Meine ursprüngliche, jedoch irrtümliche Ansicht über das Vorhandensein einer vierten Parasitenart als Erreger der Melanosarkome. Zusammenfassung der drei Spezies der Gattung *Histosporidium*.

6. Entwicklung der Histosporidien 156
- Die beiden Haupttypen in der Entwicklung der Histosporidien. Kurze einleitende Mitteilungen hierüber.
- a) Äussere Formveränderungen (verschiedene Grössen, äussere Gestaltsveränderungen) 158
- Abhängigkeit der Formveränderungen der Parasiten: α) von ihrer Entwicklung und β) von dem jedesmal befallenen Gewebe. Die Form der in das Gewebe eindringenden Sporozoiten. Charakteristischer Bau der aus diesen Sporozoiten hervorgegangenen Parasitenzellen. Verschiedene Form der Parasiten bei ihrem Wachstum. Grössenunterschiede. Kleine, mittelgrosse, grosse Formen, Schlauchformen, Riesenformen, Cystenformen. Ausserordentliche Varietät in den Grössenunterschieden der Parasitenzellen. Äussere Gestaltsveränderungen. Vorwölbungen, Fortsätze und Ausläufer an verschiedenen Stellen des Zelleibes. Unregelmässiger Verlauf der Zellmembran, charakteristische Einbiegung oder Einknickung an einer Seite der Membran.
- b) Wachstum der Histosporidien 165
- Bedeutung des Wachstums der Parasiten für das Wachstum der Geschwülste überhaupt. Bedeutung des Wachstums der Parasiten für die Gutartigkeit und Bösartigkeit der Geschwülste. Die Art des Wachstums der Parasiten. Vergrösserung und Wachstum der Parasiten durch Vergrösserung und Wachstum des eigenen Zelleibes. Riesenhaftes Wachsen der Parasiten. Vorwärtsbewegen des sporozoären Zelleibes unter gleichzeitiger Volumzunahme. Kurzer Hinweis auf die bisherigen Irrtümer über das Wachstum von Geschwülsten, bzw. Vordringen von angeblich „sich vermehrenden und wuchernden Drüsen“ u. a. Völlige Abhängigkeit der Vergrösserung einer Geschwulst und des (peripheren) Wachstums der gutartigen und bösartigen Geschwülste von dem Wachstum bzw. der Entwicklung der Parasiten selbst.
- c) Die eigentliche Entwicklung der Histosporidien im Gewebe . . . 176
- Einteilung der Entwicklung der Histosporidien in ihre multiplikative Fortpflanzung und ihre Sporenbildung. Be-

	Seite
gründung für die Besprechung der Sporenbildung der Histosporidien am Schlusse dieses Kapitels. Die multiplikative Fortpflanzung der Histosporidien als Veranlassung für die Autoinfektion des Wirtes. Die beiden Haupttypen der Histosporidien bei der Entwicklung im Gewebe. Die Bedeutung der beiden Typen der Histosporidien für die gesamte Entwicklung der Histosporidien. Hinweis auf die Ähnlichkeit der wichtigsten Momente in der Entwicklung der Histosporidien mit der anderer Sporozoen. Beispiel der Ähnlichkeit ihrer charakteristischen Form mit der anderer Sporozoen. Beispiel der bisherigen, irrtümlichen Annahme von vorkommenden Kernmembranen bei Sporozoen. (Verwechslung von Kern- und Zellmembran bei Sporozoen).	
Vermehrung der kleinen Histosporidien durch direkte Teilung	180
Einfache Kernteilung mit nachfolgender Teilung der Zelle selbst.	
Das Heranwachsen der Parasiten zu der ersten Hauptform.	182
Ausdehnung des Zelleibes der Parasiten. Heranwachsen zu allen möglichen Formen. Teilweise Abhängigkeit dieser Formen beim Heranwachsen der Parasiten von dem Kampf mit dem jedesmal infizierten Gewebe. Bevorzugung von Schlauchformen. Verhalten der einzelnen Bestandteile der Parasiten bei ihrem Heranwachsen: α) der protoplasmatischen Substanz. Färbung des körnigen Protoplasmas. Wechselnder protoplasmatischer Inhalt der Parasiten bei ihrem Heranwachsen. β) der Zellmembran der Parasiten. Abnehmen der Dickwandigkeit der Zellmembran beim Wachstum der Zellen. Trennung der Zellmembran von dem Protoplasma durch einen feinen Saum. γ) des Kerns. Schwierige Darstellung der Kerne der Histosporidien im allgemeinen. Schnelleres Absterben der Kerne ausgewachsener Parasiten, als der kleiner Parasiten nach Trennung des Gewebes vom Körper: Hierdurch bedingte, noch schwierigere Darstellung der Kerne der grossen Parasiten. Färbung der Kerne. Geringe Volumzunahme der Kerne im Verhältnis zu der Volumzunahme der Zellen. Auftreten mehrerer Kerne in einem Parasiten ohne Fortpflanzungserscheinungen.	
Bildung junger Parasiten in ausgewachsenen Histosporidien	194
Bildung junger Parasiten in den heranwachsenden und ausgewachsenen Histosporidien als wichtigste Form ihrer Fortpflanzung. Art und Weise der Bildung der neuen Keime. Drei Stadien bei der Bildung von jungen Parasiten. Vergrösserung	

des Kernpunktes durch Volumzunahme der Chromatinsubstanz mit geringer Flüssigkeitsaufnahme. Aussehen solcher chromatischer Kugeln. (1. Stadium.) Knospenartige Abschnürung von Partikelchen des vergrößerten Kernpunktes im allgemeinen ohne Bildung von Nukleinfäden. (2. Stadium.) Ursprünglich zusammengedrückte oder ineinander geschachtelte Lage dieser Kügelchen. Verbreitung dieser von den Mutterkugeln abgetrennten chromatischen Kügelchen in dem Protoplasma der mütterlichen Parasitenzelle. Wachsen dieser chromatischen Kügelchen. Zeitweiliges Vorkommen eines Maschennetzes in der Mutterkugel mit darauf eintretender gleichmässiger Teilung in eine Anzahl Tochterkügelchen an Stelle der „Knospung“. Trennung der beiden im Kernpunkt gemeinsam vorkommenden chromatischen Substanzen bei den abgeschnürten, chromatischen Kügelchen. (3. Stadium.) Färbung der beiden, in dem Kernpunkt ursprünglich gemeinsam vorhandenen Chromatinsubstanzen. Bestimmung dieser in dem Kernpunkt ursprünglich gemeinsam vorkommenden Chromatinsubstanzen. Allgemeine Betrachtung der in Kernen von Protozoen vorkommenden Substanzen. Verschiedenartige Anschauungen hierüber und Bezeichnungen für dieselben; das Fehlen jeder Plastinsubstanz bei den in Kernen von Protozoen vorkommenden Substanzen. Unterscheidung in „Haupt-“ und „Nebenchromatin“ der beiden im Kernpunkt verschmolzenen Substanzen. Zusammenballen des Hauptchromatins in einen Punkt bei den jungen, sich bildenden Keimen der Histosporidien. Lagerung des Nebenchromatins in, den Kernpunkt umgebenden Fasern. Gleichzeitiges Auftreten und Bildung einer protoplasmatischen Substanz zur Reifung der jungen Keime bei der Trennung der beiden Chromatinsubstanzen. Eigentümliche öartige Beschaffenheit dieser protoplasmatischen Neubildung. Unterscheidung letzterer von der chromatischen Substanz durch Färbung. Trennung der protoplasmatischen Substanz von dem inzwischen zu seinem charakteristischen Bau umgebildeten Kern. Ausscheidung einer Zellmembran durch die protoplasmatische Substanz. Umwandlung dieser öartigen protoplasmatischen Substanz in eine feinkörnige. Charakteristischer Bau der auf diese Weise neu entstandenen parasitären Formen. (Zellmembran, Protoplasma und charakteristischer Kern.)

Abweichungen von dieser Entstehungsweise junger parasitären Organismen	209
Auftreten von Nukleinfäden bei der Bildung einzelner Parasiten-	

	Seite
keime. Bedeutung des Auftretens dieser Nukleinfäden bei Bildung junger Parasitenformen für das Wachstum und die Verbreitung von Geschwülsten.	
Bestimmung der Zeit für das Auftreten der neuen Generation	211
Abhängigkeit des Auftretens dieser jungen Formen von verschiedenen Faktoren; von dem Alter des Menschen, der Kraft der infizierten Individuen (von äusseren Reizen, die auf das Gewebe einwirken) und dem Kampf des Gewebes gegen sie.	
Bedeutung des Auftretens der jungen Keime für die Bösartigkeit der Geschwülste.	
Beschreibung einiger auffallender Formen bei Bildung der jungen Keime in den ausgewachsenen Parasiten	214
Vereinzelte Bildung sehr zahlreicher gehäufter Keime in kreisrunden Organismen. Auftreten grösserer und kleinerer Granula in dem Protoplasma von Parasiten, in welchem junge Keime sich bilden. Ölartige Substanz dieser Granula (Öltropfen). Unterscheidung solcher Öltropfen von jungen Keimen und von Degenerationerscheinungen.	
Abschnürungen der Parasiten	216
Vermögen der Parasiten, ihren Zelleib in zwei oder mehr Teile zu zerschnüren und durch solche Abschnürungen immer wieder nach dieser oder jener Seite im Gewebe vorzudringen.	
Bedeutung des Vermögens der Abschnürungen der Parasitenzelleiber zu selbständigen Organismen für das Wachstum der Geschwülste. Die Ursache dieses Abschnürens der Parasiten als Folge des Kampfes der Gewebeelemente gegen sie.	
Cystenformen der Parasiten	217
Hauptsächliche Bildung von Cystenformen der Parasiten durch Zusammenfliessen und Verschmelzung mehrerer Individuen.	
Besonders grosse Cystenformen der Parasiten. Das Verhalten der Bestandteile der Parasitenzellen (Zellmembran, Protoplasma und Kern) bei Bildung solcher Cystenformen. Grössenunterschiede der Cystenformen. Vorkommen von kleinen Cystenformen. Vergleich dieser Cystenformen mit Cystenformen anderer Sporozoen.	
Das Heranwachsen der Parasiten zu der zweiten Hauptform.	221
Unterscheidung der zweiten Hauptform der Parasiten von der ersten Hauptform; Verschiedenheit ihrer protoplasmatischen Substanz; gleiche Beschaffenheit des gesamten Protoplasmas dieser zweiten Hauptform der Parasiten, mit dem bei Bildung junger Keime auftretenden Protoplasma; ölartige Substanz dieses Protoplasmas; verschiedener, natürlicher Farbenton desselben (heller	

dunkler, bis schwärzlich); künstliche Färbung der ölartigen Substanz dieser Parasitenformen; nähere Bestimmung dieser ölartigen Substanz; äusserst feine und kaum sichtbare Struktur dieser protoplasmatischen Substanz; Verhalten der anderen Bestandteile der Parasitenzellen bei ihrem Heranwachsen zu der zweiten Hauptform; stärkere Beschaffenheit der Zellmembran bei diesen Formen; gleiche Beschaffenheit des Kerns bei dem zweiten Haupttypus der Parasiten, wie bei dem ersten; sehr schwierige Darstellung des Kerns; die gleichen äusseren Formveränderungen u. a., dieselben Fortpflanzungserscheinungen bei Bildung junger parasitärer Keime in diesen Hauptformen der Parasiten, wie bei dem ersten Typus; schwierige Darstellung der Bildungsstadien junger Keime infolge der eigentümlichen protoplasmatischen Substanz; Abschnürungen der Parasiten bei diesen zweiten Hauptformen, wie bei den ersten; besondere Bedeutung des Auftretens zweier Zellmembranen bei diesem zweiten Haupttypus der Parasiten; Frage des Entstehens des zweiten Haupttypus aus dem ersten; Frage der Unterscheidung der beiden geschilderten Typen als zweier verschiedener Arten.

Riesenformen der Parasiten 231

Vorkommen von Riesenformen bei beiden Typen; irrtümliche bisherige Verwechslungen von in Geschwülsten angeblich vorkommender Drüsen und Gefässen mit solchen parasitären Riesenformen; Beschreibung der Riesenformen des zweiten Haupttypus der Histosporidien; Gleiche Vorgänge bei diesen Riesenparasiten, wie bei den kleineren Formen, nur in vergrössertem Massstabe; riesige Fortsätze der Parasiten; schnelles Anwachsen der neugebildeten Keime dieser Riesenparasiten; buntes Bild solcher, junge Keime beherbergenden Riesenparasiten (besonders bei Eintritt von Degenerationserscheinungen).

Entwicklung der Histosporidien in der Haut 236

Abhängigkeit der Entwicklung der Histosporidien in der Haut von den Plattenepithelien; Unterschied der Entwicklung vieler Parasiten in der Haut von den Parasiten in anderen Geweben; fortgesetzte Neubildungen von Generationen in den älteren Organismen; Auftreten einer Anzahl Zellmembranen.

Unterscheidung der Arten der Gattung Histosporidium 239

Unmöglichkeit der Unterscheidung zweier oder mehrerer Arten der Gattung Histosporium auf Grund des Vorkommens der beiden Haupttypen an sich. Unterscheidung zweier Arten der neuen Sporozoengattung α) auf Grund des Praevalidirens des ersten oder zweiten Haupttypus der Histosporidien, β) auf

Grund der Erzeugung einer grösseren Anzahl junger Keime in den Riesenformen des zweiten Haupttypus im Gegensatz zu dem ersten; Charakteristisches Praevalieren der ersten Hauptformen für *Histosporidium multifforme*; Merkmale des Praevalierens der zweiten Hauptform und der Erzeugung vieler Keime in Riesenparasiten für *Histosporidium atrox*. Charakteristisches Merkmal für die dritte Spezies (*Histosporidium germinans*) als Erreger der sogenannten „Cholesteatome“, „Cylindrome“ und „Psammome“.

- Degenerationsformen der Histosporidien 246
- Zerfall der ersten Hauptformen der Histosporidien bzw. von *Histosporidium multifforme* bei dem Kampfe des Gewebes gegen sie. Einbuchtungen der Zellmembran beim Ansturm der Gewebszellkerne, Zerfall der Zellmembran beim Eindringen der Gewebszellkerne, Zerfall des Protoplasmas; Zerfall des Protoplasmas vor der Degeneration der Zellmembran? Restieren der jungen, bereits lebensfähigen Keime. Zerfall von jungen noch nicht lebensfähigen Keimen durch weiteres Vordringen der Gewebelemente. Artefakte oder natürliche Degenerationen. Zerfall der zweiten Hauptformen der Histosporidien bzw. von *Histosporidium atrox* bei dem Kampfe des Gewebes gegen sie. Gleiche Vorgänge beim Zerfall, wie bei *Hist. mult.*; Einbuchtungen der Zellmembran; Auftreten von kleineren und grösseren Vakuolen. Zerfall der Zellmembran und des Protoplasmas. Färbung des in Zerfall begriffenen Protoplasmas, Auftreten sich glänzend färbender Körperchen. Degeneration der Riesenformen wie bei *Hist. mult.* unter gleichzeitigem zahlreichen Auftreten sich glänzend färbender Körperchen.
- d) Entwicklung von Histosporidien ausserhalb des Gewebes . . . 258
- Gang der weiteren Forschungen. Erforschung bestimmter, allgemeiner Momente in der Entwicklung der Sporozoen zur weiteren Verfolgung der Entwicklung der Histosporidien. Notwendigkeit des Auffindens der Parasiten an dem Ort der Infektion. Wiederholung der Unterscheidung über die Fortpflanzung der Sporozoen auf doppeltem Wege: α) durch multiplikative Fortpflanzung, β) durch Sporenbildung. Bestimmung der Fortpflanzung der Sporozoen durch Sporenbildung auf zwei Arten, (auf geschlechtliche Art oder auf ungeschlechtliche Art). Verlauf der Sporenbildung der sich geschlechtlich fortpflanzenden Sporozoen (Gametenbildung) sowohl in der freien Aussenwelt als solcher (Coccidien) als auch in einem zweiten Wirtstier (Haemosporidien). Gleicher Verlauf der Sporenbildung von sich ungeschlechtlich (durch „innere

Knospung“) fortpflanzenden Sporozoen, sowohl in der freien Aussenwelt als solcher, als auch in einem zweiten Wirtstier. Beispiel von *coccidium cuniculi*. Kulturversuche zum Erhalten von Histosporidien ausserhalb des Gewebes bzw. zur Verfolgung ihrer Sporenbildung. Vergeblichkeit dieser Versuche. Vorkommen und Verlauf. Die Sporenbildung der Histosporidien in einem zweiten Wirtstier als einzige übrigbleibende Möglichkeit zu ihrer Erforschung.

- Auffinden des zweiten Wirtstieres (Zwischenwirtes?) der Parasiten; 269
 Notwendigkeit des Feststellens eines örtlichen Vorkommens und der geographischen Verbreitung der Geschwülste zum Auffinden des zweiten Wirtstieres der Histosporidien. Angaben über die bisherige Literatur hierüber (französische, englische und deutsche Autoren). Genaue Feststellung von „Krebsdörfern“ in unmittelbarer Nähe von stehendem oder langsam fliessendem Wasser, (eigene Reisen und Beobachtungen). Auffällige Unterschiede in der geographischen Verbreitung; häufiges Vorkommen von Geschwülsten bzw. Krebsen in der Nähe von Gewässern. Sonstige Beobachtungen verschiedener Autoren. Aufsuchen der zweiten Wirtstiere der Erreger der Geschwülste in solchen, den „Krebsdörfern“ benachbarten Gewässern. Studium der Tierwelt dieser Gewässer; langes, vergebliches Suchen nach diesen hier vorkommenden zweiten Wirtstieren; Überlegung von eventuell vorhandenen Bedingungen für die Existenz der Parasiten in Wassertieren; erstes Auffinden von Histosporidien in Schnittpräparaten von Cyklopiden; auffälliger Befund solcher Histosporidienformen in Cyklopiden; gleiches Vorkommen dieser Formen in Wassertieren, wie der Parasiten im Gewebe; Schilderung der Art des Vorkommens der Parasiten in diesen Wassertieren; Feststellung der Spezies der Cyklopiden; Auffinden einer weiteren Spezies der Gattung Cyklops, ebenso noch einer Art der Gattung Daphnia, als zweite Wirtstiere der Histosporidien; vergebliches Forschen nach der Sporenbildung selbst in diesen zweiten Wirtstieren (Cyklopiden und Daphniden); Auffinden der Sporenbildung bei eintretendem Temperaturwechsel (nach langdauernden Untersuchungen).
- Sporenbildung der Histosporidien 284
 Drei Perioden der Sporenbildung; Schilderung der ersten Periode; allmähliche vollständige Anfüllung der sporenbildenden Zelle mit, durch Umwandlung von Kern und Protoplasma entstehenden Körperchen; Schilderung der zweiten Periode; Bildung kleiner parasitärer Formen analog dem bekannten charakteristischen Bau durch Veränderungen dieser Körperchen

Bildung zweier Membranen der sporenbildenden Zelle; Schilderung der dritten Periode der Sporenbildung; Scheidung der beiden chromatischen Substanzen; Multiple Teilung der entstehenden kleinsten Kerne; Hervorgehen der Sporozoiten nach erfolgter Teilung und nach Verschmelzung der Chromatin-substanzen; Ausschlüpfen der Sporozoiten aus der sporenbildenden Zelle; Vergleich der Sporenbildung der Histosporidien mit der Sporenbildung anderer Sporozoen; Art der Fortpflanzung; Fehlen von Polkapseln und Polfäden; besondere Verschiedenheit der Sporenbildung der Histosporidien von anderen Sporozoen durch ihre Selbständigkeit und Unabhängigkeit von dem ersten Wirtstier (Mensch, Säugetier), im zweiten Wirtstier (Cyclops, Daphnia).

Infektionsmodus 288

Vorkommen der Sporozoiten im freien Wasser als solchem; Infektion der Menschen und Säugetiere durch das Wasser mit den Sporozoiten; gleiche Infektion der Wassertiere untereinander; Vergleich dieses Infektionsmodus mit dem Infektionsmodus anderer Parasiten (Malariaparasiten); Erklärung der Selbständigkeit der sporenbildenden Zellen im zweiten Wirtstiere (unabhängig von dem ersten Wirtstiere). Literatur über die in Cyklopiden gefundenen Sporozoen; ältere Literatur, neuere und neueste Literatur; Vergleich der bisher in Cyklopiden und Daphniden gefundenen Sporozoen mit den Histosporidien.

Infektionsversuche 293

Versuche der Erzeugung von Geschwülsten an Hunden und Ratten durch Injektion mit dem, die Sporozoiten enthaltenden Wasser; vergebliche Versuche; tatsächliche Erzeugung von echten Geschwülsten bei Hunden und Ratten.

Übereinstimmung des Vorkommens der die Parasiten enthaltenden Zwischenwirte und der Geschwülste 296

Feststellung der Übereinstimmung des lokalen Vorkommens von Geschwülsten einerseits und Cyklopiden und Daphniden andererseits; Angabe über ungefähres Zusammentreffen in der geographischen Verbreitung dieser Krankheiten und genannter Wassertiere.

E. Die Geschwülste 300

Rückblick auf die Literatur; Einfache Lösung für alle bisher so rätselhaften Fragen über die Natur der Geschwülste.

I. Allgemeine Betrachtung der Geschwülste 301

Frage nach der Entstehung der Geschwülste; Frage nach der

	Seite
Aufklärung des eigentlichen Wesens sämtlicher Geschwulstformen; Beantwortung dieser Fragen; Hinweis auf die weiteren Fragen der Unterscheidung von gut- und bösartigen Geschwülsten und auf alle bisherigen, irrtümlichen Vorstellungen.	
2. Der Bau der Geschwülste	305
Angabe der Gründe für die totale Verschiedenartigkeit des Baues von Geschwülsten bei sofortiger Fixation nach Trennung des Gewebes vom Körper und bei späterer Fixation; Einfluss einer vorsichtigen Behandlung der zu untersuchenden Geschwulststückchen vor und während der Fixation (Lebensweise der Parasiten).	
Ausführliche Aufklärung der beiden, bisher in der Pathologie der Geschwülste hauptsächlich bestehenden grossen Irrtümer . .	308
Fehlen jeder Gefässbildung (Lymphgefässe, Blutgefässe und andere) in der sich bildenden Geschwulst selbst; Darstellung sämtlicher, angeblich in Geschwülsten sich neu bildender Gefässe als Parasiten; Übereinstimmung dieser Tatsache mit α) bisherigen exakten histologischen Kenntnissen, β) makroskopischen Befunden bei Operationen (Fehlen von Blutungen in der Geschwulst selbst), γ) experimentell erwiesenen Befunden in angeblichen „Gefässgeschwülsten“ (Fehlen jeder Kommunikation von angeblich neugebildeten Gefässen mit wirklich vorhandenen Gefässen). Fehlen jeder Drüsenbildung in echten Geschwülsten; Darstellung von allen angeblich in Geschwülsten sich bildenden Drüsen als Parasiten; Übereinstimmung dieser Tatsache mit makroskopischen und mikroskopischen, nach allen unseren Begriffen bisher unvereinbaren Befunden. Aufklärung dieser beiden grossen Irrtümer in der Pathologie der Geschwülste durch den Hinweis auf die Verschiedenartigkeit der beiden Haupttypen in der Entwicklung der Histosporidien bzw. zweier verschiedener Arten.	
a) Der Kampf des Gewebes gegen die Parasiten	317
Entzündliche Reaktion des Gewebes beim Eindringen der Sporozoiten; geschlossener Kampf der Gewebszellen gegen die Parasiten (Fehlen einer eigentlichen Toxinbildung von seiten der Parasiten im Sinne der Giftbildung der Batterien); Einschluss aller parasitären Einzelindividuen durch eine Bindegewebsmauer; gutartiger Charakter einer Geschwulst; Stete Fortsetzung des Kampfes bei gutartigen Geschwülsten durch das ursprünglich befallene Gewebe; kurze Erklärung der verschiedenen, gutartigen Geschwülste auf Grund der verschiedenen Formen der Parasiten. Vollständiger Abschluss aller Parasiten	

durch Gewebsschichten; Unmöglichkeit des Gewebes, die Vermehrung und Entwicklung der Parasiten von vornherein einzuschliessen. Bösartiger Charakter einer Geschwulst; Durchbruch der Bindegewebsmauer u. a. von seiten der Parasiten. Entstehung einer gutartigen aus einer bösartigen Geschwulst; in letzterer Unfähigkeit der Gewebszellen als solche alle Parasiten zu bekämpfen.

Selbständiges Vorgehen der Gewebszellkerne gegen die Parasiten; interessantes mikroskopisches Schauspiel eines solchen Kampfes zwischen Gewebszellkernen und Parasiten; bisherige Unkenntnis dieser Tatsache einer völlig selbständigen Handlungsweise des Zellkerns; Bedeutung dieser Tatsache für die zukünftige Auffassung der Zellenlehre; spezielle Schilderung des Kampfes der Gewebszellkerne gegen die Parasiten; Umzinglung der letzteren durch die Zellkerne; Art der selbständigen Bewegungen der Gewebszellkerne beim Eindringen in die Parasiten; Zerstörung der parasitären Zellmembran; Hilfsmittel der Parasiten gegen einen solchen Kampf durch Abschnürungen ihres Zelleibes; schwieriger Kampf der Gewebszellkerne gegen die kleinen Zellparasiten, speziell gegen die jungen Formen einer neuen Generation; Dickwandigkeit der Zellmembran der Parasiten; Eindringen der Gewebszellkerne in den Innenraum der parasitären Zelleiber; Vernichtung des Kernes der Parasiten durch die Gewebszellkerne. Bildung neuen Gewebes vom Körper nach Vernichtung einzelner Parasiten durch die Gewebszellkerne; Entstehung sogenannter Krebsnester, Zellnester und Alveolen (besonders in schlaffem Gewebe — Drüsengewebe —); Restieren der kleinen parasitären Formen inmitten dieses an stelle der grossen Parasiten neugebildeten Gewebes. Gemeinsamer Kampf von geschlossenen Gewebszellen und Gewebszellkernen gegen die Parasiten. Abhängigkeit des Modus dieses Kampfes von der Entwicklung der Parasiten bzw. von den verschiedenen Arten der Gattung *Histosporidium*; Entstehung angeblicher Adenome und Adenokarzinome; Entstehung angeblicher Endotheliome. Möglichst geschlossener Kampf der Gewebszellen gegen die Parasiten in allen Geschwülsten des Binde substanzgewebes (Sarkome). Veränderung der Gewebszellen im Kampfe gegen die Parasiten; allmählich eintretende und zunehmende Differenzierung der umgewandelten Geschwulstzellen; Entstehung der verschiedenen Sarkomgeschwülste; Spindelzellensarkome, Rundzellensarkome, Riesenzellensarkome. Kampf des Bindegewebes (Bindegewebsfasern) als solcher gegen die Parasiten; Hinweis auf den

sonstigen Schutz des Körpers gegen die Parasiten; zusammenfassende Betrachtung des bisher geschilderten, gesamten Kampfes des Wirtes gegen die Histosporidien. Besondere Kampfesart des infizierten Gewebes gegen die dritte Histosporidienpezies (*Histos. germ.*); gemeinsamer Kampf von Gewebszellen und Gewebszellkernen und Bindegewebe gegen die Einzelindividuen dieser Parasitenspezies; Entstehung der Cylindrome, Psammome, Cholesteatome, irrtümliche Ansichten über angebliche Kalkkörper, Sandkörper und hyalin entartete Gefässe; möglichst ringförmige Einschliessung der Parasiten;

b) Degenerationserscheinungen in den Geschwülsten 338

Einteilung der Degenerationen in Geschwülsten; makroskopische und mikroskopische Zerfallserscheinungen. Degenerationsformen der Parasiten selbst durch den Kampf mit dem Gewebe; Entstehung der Degeneration des Parenchyms der Geschwülste; Zerfall der Gewebszellen und Gewebszellkerne; fettiger Zerfall, käsiger Zerfall, irrtümliche Ansichten über sonstige bisherige, mikroskopisch beobachtete Zerfallsprodukte; Abhängigkeit des künstlichen Zerfalles einer Geschwulst von der Schnelligkeit der Fixation; Erklärung für die tatsächlich vorkommenden Degenerationen in bösartigen Geschwülsten im Gegensatz zu gutartigen; Möglichkeit einer Degeneration bei gutartigen Geschwülsten; Art derselben (Cystome); Unterscheidung der Degenerationen in Karzinomen und Sarkomen; makroskopisch sichtbare Degeneration in den Geschwülsten, bakterielle Verunreinigungen (Eiterungen u. a.); 343

c) Ernährung der gegen die Parasiten kämpfenden Gewebelemente. Unterschied der Ernährung des Geschwulstgewebes einer gutartigen und einer bösartigen Geschwulst; Bildung von Gefässen in unmittelbarer Umgebung der Geschwulst; niemals in der Geschwulst selbst; Ernährung der peripheren Teile der Geschwülste durch solche Gefässe; Ernährung der zentralen Teile der Geschwülste durch Vermittlung der interzellularen Substanz; Hinweis auf den schnellen Zerfall der zentralen Teile einer Geschwulst.

3. Gutartigkeit und Bösartigkeit der Geschwülste 346

Unmöglichkeit einer vollständigen Trennung der Gutartigkeit und Bösartigkeit der Geschwülste vom rein ätiologischen und rein histologischen Standpunkt. Bestehen zweier charakteristischer Unterschiede bei der genaueren Betrachtung und dem speziellen Bau der gutartigen und bösartigen Geschwülste; α) Einschluss einer Geschwulst bzw. aller eine Geschwulst ausmachenden Parasiten durch eine Bindegewebsmasse oder

	Seite
durch eine ringförmige (umgewandelte) Gewebszellschicht als erstes Charakteristikum zur Unterscheidung für jede bösartige und gutartige Geschwulst. (z. B. Lipome, Fibrome u. a.) β) Auftreten einer neuen Generation im Gewebe, als zweites Charakteristikum, zur Unterscheidung der Bösartigkeit einer Geschwulst von der Gutartigkeit. (Beispiel: gutartiges und bösartiges Adenom bzw. Adenom und Adenokarzinom); Spezieller verschiedenartiger Bau von gutartigen und bösartigen Geschwülsten auch bei Wegfall des ersten Charakteristikums (Beispiel: Adenom und Adenokarzinom u. a.)	
4. Metastasenbildung	355
Angebliche Unvereinbarkeit der Metastasenbildung der Geschwülste mit der Theorie einer parasitären Ursache, Begriff der Metastase einer Geschwulst nach den bisherigen, pathologischen Anschauungen; Unterscheidung von sekundär im Gewebe auftretenden Geschwulstformen (Metastasen) und der sekundär im Körper auftretenden Krankheitsprozesse anderer, infektiöser Krankheiten (bakterielle Erkrankungen z. B. bei Tuberkulose); Frage nach dem Grunde für das Nichtauftreten von Metastasen bei gutartigen Geschwülsten; Frage nach der Entstehung der Metastasen und Ausbreitung der bösartigen Geschwülste im Körper. Aufklärung für die erste Frage: α) Abschluss und Einkapselung von gutartigen Geschwülsten im Gegensatz zu bösartigen; β) Unmöglichkeit des Transportes grosser Parasitenzellen durch die Gefässbahn (Lebensweise der Parasiten). Aufklärung der zweiten Frage: α) Bedingung des Vorhandenseins kleinster Keime im Gewebe (Auftreten der neuen Generation) zur Verschleppung derselben an andere Stellen des Wirtes (Lebensweise der Parasiten). β) Angabe über die häufigere Metastasenbildung vieler Karzinome (z. B. Drüsenkarzinome) im Gegensatz zu vielen Sarkomen (Spindelzellensarkome); Angabe über die Ausbreitung der Melanosarkome im Körper; Abhängigkeit der häufigen Metastasenbildung von der Anzahl der Gefässe; γ) Bau der Metastasen im Vergleich zu den primären Geschwülsten; Unmöglichkeit der Ansichten von Orth; analoger und ähnlicher Bau der sekundären Geschwülste (Metastasen), und der primären auf Grund ihrer parasitären Ursache.	
5. Wachstum der Geschwülste	365
Bisherige Ansichten über das Wachstum der Geschwülste; Theorie von dem Herauswachsen der Geschwulst aus sich selbst; tatsächliches Wachstum der Geschwülste; Art des Wachstums; Unterscheidung des Modus des Wachstums von gutartigen und bösartigen Geschwülsten; Wachstum der gut-	

artigen Geschwülste durch alleinige Vergrößerung und Vermehrung ihrer eigenen Elemente (Parasiten und Gewebs-elemente) oder durch geringe Beteiligung des Nachbargewebes; Peripheres oder zentrales Wachstum der gutartigen und bösartigen Geschwülste; Möglichkeit eines peripheren und zentralen Wachstums von gutartigen Geschwülsten; Hauptsächliches peripheres Wachstum bei bösartigen Geschwülsten; Unterschiede bei verschiedenen Geschwülsten; Ursache jedes Wachstums der Geschwülste durch das Wachstum und die Vermehrung der Parasiten selbst.

6. Die verschiedenen Geschwulstformen 372

Unmöglichkeit der Aufstellung eines Schemas für die verschiedenen Formen jeder einzigen Geschwulst; charakteristische Unterschiede bestimmter Gruppen der Tumoren; Hinweis auf die Unterscheidung der Hauptgruppen der Geschwülste und ihre Einteilung in Epithelgeschwülste, Binde-substanzgeschwülste u. a.; spezielle charakteristische Unterschiede der gutartigen und bösartigen Epithelgeschwülste und der gutartigen und bösartigen Binde-substanzgeschwülste; die angeblichen „Drüsengeschwülste“, (Adenome) die angeblichen Gefäßgeschwülste (Angiome, Endotheliome); Charakteristik der Papillome, der Psammome, Cholesteatome, Cyliindrome, der Nebennieren-, der Choriongeschwülste und der Lymphome; kurze Erörterung der Cystome bzw. Cystadenome; Ihre Entstehung; Ihr Bau; Erörterung der Naevi und Melanosarkome; Gleichartigkeit und Unterscheidung beider Geschwulstformen; Ihre Entstehung, ihre verschiedenartigen Färbungen, ihr Bau.

7. Einteilung der Geschwülste 385

Die Nomenklatur der Geschwülste; die Bezeichnungen für die einzelnen Geschwulstformen; Möglichkeit der Beibehaltung für die Benennungen einzelner Geschwulstgruppen (gutartiger Binde-substanzgeschwülste, Lipome, Fibrome u. a. bösartiger Epithel- und Binde-substanzgeschwülsten, Karzinome, Sarkome, Mischgeschwülste, Melanosarkome u. a.); Unmöglichkeit des Beibehaltens der Namen anderer Geschwulstgruppen (Drüsengeschwülste, Adenome, Papillome, Gefäßgeschwülste, Angiome, Endotheliome u. a.) infolge der vollständigen Unrichtigkeit dieser Bezeichnungen. Kurze Zusammenfassung; Einteilung der Geschwülste auf Grund der drei Spezies der Erreger derselben.

Schlusswort 390

Anhang: Massnahmen zur Verhütung der Infektion mit den Erregern der Geschwülste 391

Untersuchungsmethoden 398

Literaturverzeichnis 405

Tafelerklärung für den Atlas 414



I. Die einzelligen tierischen Organismen.

A. Verschiedenheit der Kernform der Protozoen und Gewebszellen.

In zahlreichen Arbeiten, Vorträgen und in meiner ersten grösseren Abhandlung¹⁾ habe ich den Bau des Kerns der einzelligen tierischen Organismen so eingehenden Besprechungen unterworfen, dass es vielleicht manchem überflüssig erscheinen dürfte, wenn ich auch noch in diesen Mitteilungen etwas ausführlicher dieses Thema erörtere; ich möchte jedoch zur klaren Verständigung des eigentlichen Inhaltes meiner Forschungen sowohl, als auch für diejenigen Leser, die meine früheren Arbeiten nicht kennen, dieser Aufgabe mich hier nochmals, wenn auch in möglichst kurz zusammenfassender Form, unterziehen.

Es steht wohl ausser Frage und bedarf wohl kaum einer weiteren Begründung, dass alle einzelligen tierischen Organismen auf einer bedeutend tieferen Entwicklungsstufe sich befinden, als die Gewebszellen; denn wir wissen ja, dass die einzelligen tierischen Organismen die Fähigkeit, sich zu teilen und dadurch ein Gewebe herstellen zu können, nicht besitzen, sondern dass sie nur als einzellige, selbständige Lebewesen stets existieren. Diese Tatsache allein ist wohl an sich so bedeutungsvoll und derartig ins Auge fallend, dass man sich wundern darf, dass der Bau und die Form einer einzelligen, selbständigen tierischen Zelle und einer Gewebszelle in bezug auf ihre anatomische Unterscheidung bisher kaum irgendwie in Betracht

1) Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen. (Berlin, Aug. Hirschwald 1903).

Feinberg. Erreger der Geschwülste.

gezogen worden ist. Gewiss haben einzelne Forscher diesem oder jenem einzelligen tierischen Lebewesen vorzüglich in neuerer Zeit ihre besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Aber ebenso gewiss ist es, dass man gerade den Bau eines solchen Protozoons demjenigen einer Gewebszelle bisher doch eigentlich garnicht gegenübergestellt hat. Und gerade diese Gegenüberstellung zweier so verschiedenartiger Zellformen, einer einzelligen, selbständigen tierischen Zelle und der eines Gewebes war für mich der Anlass für meine Forschungen auf diesem Gebiete, gerade diese Gegenüberstellung hat, wie ich hoffen darf, zu nicht unwichtigen anatomischen Tatsachen in der Unterscheidung von Zellformen überhaupt geführt und ist für mich dann die Basis gewesen, auf der ich meine Forschungen über die Ursache der Geschwülste aufbauen konnte.

Gibt uns doch die Betrachtung vergleichender Entwicklungsformen im Reiche der Zoologie überhaupt zu dem Schlusse Veranlassung, dass die höher entwickelten Tiere auch in dieser oder jener Form sich darbietende, höhere Entwicklungsvorgänge aufweisen im Gegensatz zu niederen Lebewesen. Es war für mich daher auch eigentlich ausser Frage, dass sich irgend welche anatomische unterscheidliche Merkmale in dem Bau der Zelle eines selbständigen tierischen Organismus und der zu einem Gewebe gehörenden Zelle auffinden lassen müssten; und es ist wohl von hervorragendem Interesse, zu sehen, dass diese Unterscheidung von Zelle und Zelle sich in demjenigen Faktor darbietet, den wir wohl als den wichtigsten Bestandteil der Zelle nach allen unseren heutigen Anschauungen fraglos ansehen müssen, nämlich in dem Kern.

Man hat zwar neuerdings, und zwar in allerneuester Zeit, versucht — es ist das wohl im allgemeinen als eine Abwechslung zu betrachten —, den protoplasmatischen Bestandteil einer Zelle wieder so zur Geltung zu bringen, dass ein Übergewicht in der Bedeutung ihrer Substanz über diejenige des Kerns eintreten könnte. Ich glaube aber kaum, dass diese Autoren mit ihren Ansichten recht behalten werden; denn die ganzen Lebensvorgänge der Zelle, ihre Existenz, ja auch die Fortdauer ihres Lebens ist ja derartig innig mit der Substanz des Kerns verknüpft, dass es wohl kaum angehen dürfte, das Protoplasma

auf Kosten des Zellkerns in den Vordergrund zu setzen. Experimente, wie das Durchschneiden einzelliger tierischer Organismen, deren Teile sich nur dann regenerierten, wenn in ihnen ein Kern vorhanden war, beweisen wohl am evidentesten, dass tatsächlich an den Kern das Dasein des ganzen organischen Lebens gebunden ist. Sie beweisen, dass eine Regeneration der Zelle vom Kern ausgeht und im allgemeinen nur und ursprünglich durch ihn statthaben kann. Ist ja doch die ganze Vermehrung aller Zellen völlig an den Kern, d. h. an seine Teilung gebunden. Wir wissen schliesslich auch, dass den Tod einer Zelle ja stets der Tod des Kerns anzeigt, und dass erst nach dem völligen Absterben des Kerns die Zelle zu existieren aufgehört hat. Ja ich werde sogar später bei der Beschreibung der Entstehung der Geschwülste zeigen, dass der Kern imstande ist, durchaus selbständig vorzugehen und sich vollständig von der Zelle zu trennen, während wir unmöglich denken können, dass die protoplasmatische Substanz einer Zelle ohne Kern zu leben vermag.

Ich stelle mich also auf den Standpunkt, der nach allem, was wir heute wissen und kennen, als ebenso natürlich wie wissenschaftlich berechtigt erscheint, dass der Kern der Zelle den Hauptfaktor der Zelle darstellt. An diese Ansicht knüpfe ich auch die Meinung, dass es überhaupt keine lebenden organischen Wesen gibt, die Kerne nicht enthalten, und dass der Streit zwischen einzelnen Autoren (Fischer und Migula), ob die Bakterien einen Kern enthalten oder nicht, wohl dahin zu entscheiden ist, dass die Bakterien in jedem Falle eine Kernsubstanz enthalten müssen (vgl. meine früheren Arbeiten¹⁾).

Nun habe ich vorher gesagt, dass ich nach einem vergleichenden anatomischen Merkmal zwischen einer Zelle des Gewebes und einer Protozoenzelle suchte. So war es wohl natürlich, dass bei diesen Untersuchungen sich mein Hauptaugenmerk auf den Kern richtete in der Annahme, dass, weil die einzelligen tierischen

1) Über den Bau der Bakterien, Zentralbl. f. Bakt. 1899 und Anat. Mitt. 1900 B. XVII, Wiener klinische Rundschau 1904 Nr. 16–22.

Organismen auf einer so bedeutend tieferen Entwicklungsstufe stehen als die Gewebszellen, gerade der Kern ein solches anatomisches Unterscheidungsmerkmal wohl zeigen könnte, d. h. der Kern der Protozoen sich auf einer viel einfacheren Entwicklungsstufe befinden würde, als der hoch organisierte Gewebszellkern.

Nach dieser Betrachtung wende ich mich daher dem Zellkern zu, und zwar ist es notwendig, um den verschiedenartigen Bau und die verschiedenartige Form des Zellkerns der einzelligen tierischen, selbständigen Organismen von dem einer Gewebszelle anschaulich darzustellen und zu beschreiben, erst einmal den bereits bekannten Bau des Kerns der Gewebszellen einer Besprechung zu unterziehen.

1. Der Bau und die Form des Kerns der Gewebszelle.

Nachdem Fromann wohl als erster Eigenstrukturen des Kernes beschrieben hatte, wurden von Auerbach, Heitzmann, O. Hertwig, Arnold, R. Hertwig u. a. weitere Beobachtungen über die Struktur der Kerne mitgeteilt. Flemming hat dann eine genaue und übersichtliche Struktur der Kerne der Gewebszellen im tierischen Körper festgestellt, während auf botanischem Gebiete hauptsächlich Strassburger sich um die Frage der Kernstruktur ein Verdienst erworben hat.

Flemming war es besonders gelungen, durch gewisse Fixations- und Färbungsmethoden den Bau der Kerne der Gewebszellen in konstanter Form zu beobachten.

Denn während wir früher nach v. Köllickers Mitteilungen nur die Kenntnis hatten, dass der Kern ein Bläschen sei und dass dieses Bläschen einen Körper darstellte, der eine „festere, periphere Schicht, einen weichen Inhalt und in diesem suspendiert Nukleolen enthielte“, wurden nach diesen Arbeiten unsere Kenntnisse um ein bedeutendes erweitert.

Der Bau des Kernes der Zelle des tierischen (und pflanzlichen) Körpers wurde nach Flemming in folgender Weise unterschieden. Er besteht in seinen Hauptstrukturen:

- a) aus einer Kernmembran,
- b) aus einem Kerngerüst,
- c) aus dem zwischen diesem Kerngerüste befindlichen Kernsaft (Grundsubstanz),
- d) aus einem oder mehreren Kernkörperchen (Nukleolen).

Kernmembran.

Eine Kernmembran kommt wohl im allgemeinen allen Kernen der Gewebszellen zu. Diese Kernmembran, die eine meist unregelmässige oder runde Form hat, kann bekanntlich von stärkerer oder schwächerer Kontur, sie kann einfach oder doppelt konturiert sein; sie begrenzt stets den eigentlichen Inhalt des Kernes und schliesst ihn so von dem Protoplasma, als einen selbständigen Bestandteil der Zelle ab. (Über ihre chemische Zusammensetzung [Amphipyrenin] (?) möchte ich hinweggehen.) Diese Kernmembran lässt in ihrem Inhalte hauptsächlich erkennen: ein Kerngerüst, eine zwischen demselben befindliche Grundsubstanz (Kernsaft) und Nukleolen.

Kerngerüst.

Über die Zusammensetzung und die Anordnung des Kerngerüstes haben nach den Arbeiten von Fromann, Auerbach, Flemming, Strassburger, O. Hertwig, Schwartz, Altmann, Carnoy, Pfitzner, Balbiani, Heidenhain u. a. nicht immer gleiche Anschauungen geherrscht. Ohne diese einzelnen Anschauungen ausführlicher auseinanderzusetzen, will ich das vorherrschende und wohl allgemein anerkannte Bild des Kerngerüstes hier angeben.

Das Kerngerüst der Kerne wird als aus zweierlei in ihrer Gestalt wie chemischen Beschaffenheit verschiedenen Substanzen bestehend im allgemeinen angenommen, und zwar a) aus einem eigentlichen Gerüst (Liningerüst Schwartz, Plastingerüst Carnoy, Rhode), b) aus einer in Form kleinerer und grösserer Körnchen in und auf diesem Liningerüst (auch ausserhalb desselben) befindlichen Substanz, die wir nach Flemming infolge ihrer grossen Affinität zu Farbstoffen als Chromatin bezeichnen (Mikrosomen

und Makrosomen, Rhode). Diese Substanz besteht hauptsächlich aus Nuklein.

Diese jetzt allgemein angenommenen und bekannten Anschauungen des Baues des Kerngerüstes der Gewebszelle wurden durch Henle, Auerbach, Schleicher und in jüngster Zeit von Tellyesniczky angegriffen. Tellyesniczky stützt sich bei diesen Angriffen hauptsächlich auf die Beobachtung, dass die üblichen Fixationsmethoden (besonders Essigsäure u. a.) eine Fällung der Substanz im Kerne verursachen. Da dieser Autor eine genauere Darstellung der Kernstruktur auf Grund seiner Fixation in Aussicht stellt, dieselbe aber auch beim Niederschreiben dieser Arbeit noch nicht erschienen ist, so möchte ich mich in jedem Falle einer Kritik der bisherigen Mitteilungen Tellyesniczky's enthalten. Doch kann ich nicht umhin folgende Betrachtung hier anzuknüpfen:

Wir besitzen zur Fixation und Härtung heute eine grosse Anzahl von Fixations- und Härtungsmethoden (Tellyesniczky will beide Methoden einheitlich auffassen!) Es ist bei der grossen Menge derselben sehr schwer zu sagen, welches die geeignetste ist und welche am genauesten die eigentliche Struktur der Zellen wiedergibt. Hauptsächlich im Gebrauch sind heute Flemmingsche Flüssigkeit, Hermannsche Flüssigkeit, wenn auch in verschiedenen Zusammensetzungen, Pikrinsäure, Formalin, Sublimat und trotz aller Einwände auch der Alcohol absolutus u. a. Wenn auch, was vom Alcohol absolut. z. B. sicher feststeht, die Möglichkeit von geringen Fällungserscheinungen der Kernsubstanz, z. B. bei der Fixation nach Anwendung der Flemming- und Hermannschen Flüssigkeit (hauptsächlich nach obiger Angabe infolge der Essigsäure) vielleicht in Betracht zu ziehen ist, so sind doch deswegen die bisherigen Beschreibungen der Struktur des Kerngerüstes nicht ohne weiteres als unrichtig anzusehen. Es müssten dann doch stets auch genaue Vergleiche der durch die verschiedensten Fixationen konservierten Objekte angestellt werden.

Auch dürfen vor allem — und dies möchte ich immer wieder betonen — nicht einzelne Ausnahmen bei allen solchen Kritiken als entscheidend herangezogen werden, sondern gerade das Konstante

und Gesetzmässige zuerst bewiesen und dann eventuell Ausnahmen festgestellt werden. Ich erinnere hierbei nur daran, wie sehr das Fehlen der Kerne in den roten Blutkörperchen dem Grundgesetze, dass alle Zellen Kerne enthalten, zu widersprechen schien, bis sich schliesslich die ursprüngliche Kernhaltigkeit derselben infolge des Auffindens ihres Entstehungsortes auch herausstellte, und auf diese Weise diese scheinbaren Ausnahmen gar keine Ausnahmen bildeten. Es dürfte daher zunächst abzuwarten sein, ob die weiteren Mitteilungen jüngster Autoren konstante und gesetzmässige Befunde enthalten.¹⁾

Kernsaft.

Wenn ich mich also den bisherigen Anschauungen über die Struktur des Kerngerüsts, das in einem eigentlichen Liningerüst (Plastingerüst?) und der in Form kleinster, kleinerer oder grösserer Körnchen in diesem Liningerüst suspendierten (in dem Knotenpunkte des Gerüsts, auch ausserhalb derselben befindlichen) Chromatinsubstanz (Mikrosomen und Makrosomen) besteht, hier anschliesse, so wissen wir, dass zwischen diesem Kerngerüste helle, lichtbrechende Räume sich zeigen, die keine eigentliche Struktur enthalten, und die auch im allgemeinen keinen Farbstoff annehmen. Diese lichtbrechenden Räume sind im allgemeinen früher als aus Flüssigkeit bestehend angenommen worden, und hat man ihnen daher den Namen Kernsaft gegeben. Diese Erklärung von Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Kerngerüste hat verschiedenen Autoren (Heidenhain, Schwartz, Pfitzner u. a.) nicht genügt und sind dann die dieselbe in dem Kerne ausmachenden Substanzen von Heidenhain als Lanthanin, von Schwartz als Paralinin, von Pfitzner als Parachromatin (auch Grundsubstanz, Zwischensubstanz etc.) bezeichnet worden (Enchylema, Rhode).

Ich habe in meinen bisherigen Mitteilungen über den Bau des Kernes der Protozoen und Gewebszellen die Bezeichnung Kernsaft

1) Es ist von Interesse, dass in fast jedem wissenschaftlichen Institut eine andere Fixation als die geeignetste erscheint. Für objektiv urteilende Histologen ist es wohl ohne weiteres klar, dass sich für die verschiedenartigen Gewebe etc. diese oder jene Fixation als geeigneter erweist.

noch beibehalten, einmal, weil bei den Protozoen eine sichere Feststellung der den Kernpunkt umgebenden Zone, als aus einer bestimmten Substanz oder Flüssigkeit bestehend, von mir nicht erfolgen konnte, und zweitens, weil wegen der diese Grundsubstanz (Kernsaft) in so verschiedener Weise bezeichnenden Namen (Lanthanin, Paralinin, Parachromatin u. a.) und der die Nukleolarsubstanz in ebenso mannigfaltiger Weise bezeichnenden Ausdrücken leicht Verwirrung und Verwechslung hätte hervorgerufen werden können. Diese Grundsubstanz (Kernsaft) des Kernes (die also zwischen dem Kerngerüst als heller Raum erscheint) soll auch ihrerseits noch eine feine Struktur besitzen (Heidenhain). Ich möchte auf diese Einzelheiten, die an sich eine ganze Abhandlung zu eingehendster Besprechung wohl erfordern, nicht näher eingehen. Ich darf jedoch darauf hinweisen, dass ich bereits bei denjenigen Protozoen, die ausser dem Kernpunkte (chromat. Nucleolus) in dem Kernsaft noch ein Gerüst nach R. Hertwig u. a. erkennen lassen, von vornherein dieses Gerüst als vielleicht dem Kernsaft (Grundsubstanz, Lanthanin) zukommend bezeichnet habe.

Nukleolus.

Ausser der Kernmembran, dem Kerngerüste und der Zwischensubstanz (Lanthanin, Grundsubstanz, Kernsaft) besitzen die Kerne des tierischen und pflanzlichen Körpers im allgemeinen sogenannte Kernkörperchen (Nukleolen). Die Nukleolen; die schon von Kölliker (siehe vorher) als ein dem Kern zukommendes Merkmal hingestellt worden sind, halten Flemming, Strassburger und besonders auch O. Hertwig für einen wesentlichen Bestandteil des Kernes. Flemming beschreibt die Nukleolen in folgender Weise: „Nukleolen sind Substanzportionen im Kern von besonderer Beschaffenheit gegenüber dem Gerüste und dem Kernsaft, fast immer von stärkerem Lichtbrechungsvermögen, als beide, mit glatten Flächen in ihrem Umfange abgesetzt, stets von abgerundeten Oberflächenformen, meist in den Gerüstbalken suspendiert, in manchen Fällen ausserhalb derselben gelagert.“ O. Hertwig betrachtet die Substanz der Nukleolen (Pyrenin, Paranuklein)

und das Kerngerüst (Chromatin) gleichfalls als die wesentlichen Bestandteile des Kernes. Es traten nun in der Literatur die verschiedenen Ansichten über die Nukleolen, ihre Bedeutung und ihre chemische Zusammensetzung zutage. Besonders erschwerend für die Bedeutung und die Natur der Nukleolen ist der Umstand, dass man die verschiedenartigsten Körperchen im Kern als Nukleolen und ebenso alle möglichen Substanzen, die im Kerne sich finden, als aus Nukleolarsubstanz bestehend bezeichnet hat. Dies geht nicht nur aus älteren Arbeiten hervor, sondern auch in jüngeren Arbeiten finden wir von einigen Autoren, so von List und Montgomery, der in übersichtlicher Weise die gesamte Literatur über diesen Gegenstand zusammengestellt hat, den Ausdruck „Nukleolus“ für gänzlich verschiedenartige Körper angewandt. So unterscheidet List „Nukleinnukleolen“, „Plastinnukleolen“ und „gemischte Nukleolen“. Von anderen werden wieder „Haupt-“ und „Nebennukleolen“ unterschieden usf.

Über diese Bezeichnung gänzlich verschiedenartiger Körper als Nukleolen habe ich eine treffende Bemerkung gefunden, die von O. Hertwig an den Bau der Eizelle geknüpft wird. (Auf die Eizelle komme ich noch zurück.)

O. Hertwig sagt hier: „Das eine können wir als feststehend betrachten, dass die in den verschiedenen, pflanzlichen und tierischen Kernen vorkommenden, mehr oder minder kugeligen Körper, die in der Literatur meist als Nukleolen zusammengefasst werden, stoffliche Verschiedenheit darbieten. Man sollte daher auch so verschiedene Dinge nicht mit demselben Namen benennen oder, wenn man bloss wegen der Ähnlichkeit in der Form für alle kugeligen Inhaltskörper des Kernes die allgemeine Bezeichnung Nukleolus oder Kernkörper beibehalten will, sollte man wenigstens in einzelnen Fällen in einem Zusatz noch eine genaue Angabe über die chemische Natur der betreffenden Nukleolen hinzufügen.“

Diese Bemerkung zeigt, dass die Benennung verschiedenartigster Körper mit dem Namen „Nukleolus“ bereits diesem Autor aufgefallen ist.

Es war jedoch sehr schwierig, den Nukleolus als solchen stets

zu erkennen und glatte, gleichmässige, im Kerne geformte, rundliche Körperchen als echte oder falsche (!) Nukleolen zu unterscheiden.

Die Bezeichnungen, welche nun nach Feststellung der Verschiedenheit der Chromatinsubstanz von der Nukleolarsubstanz (durch Reagentien von mehreren Autoren: Pfitzner, Brass, Zacharias, Carnoy u. a.) der Nukleolarsubstanz beigelegt wurden, gaben noch keinen sicheren Anhalt dafür, ob wir eine Nukleolarsubstanz vor uns hatten oder nicht. So war diese verschiedenartige Natur der Nukleolen von E. Zacharias durch einfaches Ausziehen mit Aqua destillata u. a. in ausgezeichneter Weise bewiesen und dieser Substanz dann der Name „Plastin“ gegeben worden. O. Hertwig hatte sie „Paranuklein“, Schwartz „Pyrenin“ genannt; es war jedoch mit allen diesen Namen, die jedenfalls die Verschiedenheit der Nukleolarsubstanz von der Chromatinsubstanz klarlegten, noch keine eigentliche Erkennung des Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz für viele Fälle gegeben. Erst die Arbeit Lists, die durch eine bestimmte Anwendung des Berlinerblau zeigte, dass bei dieser Färbungsmethode die Nukleolarsubstanz mit einem besonderen Farbstoff eine Verbindung eingeht im Gegensatz zu der Chromatinsubstanz, während nach allen bisherigen Färbungen ein noch nicht sicherer Unterschied von Nukleolus und Kerngerüst auftrat, gab zum ersten Male ein genaues diagnostisches Urteil zur Erkennung des Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz. Es ist diese Differentialfärbung dann zur Erkennung eines Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz bereits von einigen Autoren (Scheel, Montgomery u. a.) angewandt worden.

Zu dieser Listschen Differentialfärbung gesellte sich dann die Zimmermannsche, die durch Anwendung der Jodgrün-Fuchsinfärbung das sich grün färbende Nuklein (Chromatin) von dem sich rot färbenden Nukleolus scharf trennte. Diese Färbungsdifferenz wurde von Rohde in früheren Arbeiten über den Bau der Nervenzellen gleichfalls angewendet und konnte mit ihrer Hilfe bei solchen Zellen, die eine Anzahl gefärbter Körperchen (Chromatin) im Zellkern enthielten (Ganglienzellen), der grössere

Nukleolus stets als rot gefärbtes Körperchen genau festgestellt werden.

Ich selbst habe die Methylenblau-Eosinfärbungsmethode zur Differentialfärbung des Nukleolus herangezogen; letztere zeigt sich dadurch besonders als geeignet, dass der Nukleolus sich blau färbt, während das Kerngerüst (Chromatinsubstanz) im schärfsten Kontrast zu Nukleolen sich rot bis rot-violett färbt und zweitens, weil die Anwendung dieser Färbung, wie wir noch sehen werden, den Kern der Protozoen sehr gut zur Darstellung bringt (bekanntlich wird derselbe bei den gewöhnlichen Färbungen nicht so leicht tingiert) und so die genaue Feststellung der Form des Kernes der Protozoen, wie auch des eventuellen Vorkommens eines Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz in ihm als sehr geeignet erscheinen lässt.

Auffallenderweise besitzt jedoch die Nukleolarsubstanz der Körper- und Pflanzenzelle bei dieser Färbung eine Affinität zu demselben Farbstoff wie das Protoplasma der Zellen, während im Gegensatz hierzu das Chromatin des Kernes die entgegengesetzte Tinktion aufweist. (Tafel I.)

Denn während die Chromatinsubstanz der Zellen mit dem roten Farbstoff eine Verbindung bei dieser Färbung eingeht, färben Protoplasma und Nukleolus sich intensiv blau (Tafel I). Diese Tatsache konnte ich bei den Zellen der Pflanzen wie bei den verschiedensten Zellen des tierischen Körpers nachweisen (Tafel I).

Wir haben daher gerade in dieser Differentialfärbung einen ausserordentlich einfachen Nachweis für das Vorhandensein eines Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz im Zellkern.

Auf Grund dieser Färbemethode konnte ich dann feststellen, dass auch die Ganglienzelle (vergl. Rohde) einen völlig verschiedenen Bau ihres Kernes von demjenigen der Potrozoen besitzt. Mit dieser (Methylenblau-Eosin) Färbemethode lässt sich nämlich auch das Kerngerüst der Ganglienzelle ebenso wie das aller übrigen Körperzellen sehr gut (rot-violett) darstellen und gleichfalls das schon bei gewöhnlicher Färbung der Ganglienzellen und ihrer Kerne sichtbare Kernkörperchen, der Nukleolus, welcher, wie die Nukleolen

aller anderen Gewebszellen (durch seine Grösse noch besonders charakteristisch), diese Differentialfärbung für die Nukleolarsubstanz (blau) intensiv annimmt.

Eine neue Differentialfärbung für den Nukleolus der Gewebszelle hebt Unna vor kurzem hervor, welcher bei Anwendung der von ihm modifizierten Pappenheimschen Methylgrün-Pyroninfärbung in folgender Weise diese Färbungsdifferenz angibt: „Die Kernkörperchen werden im Gegensatze zum Kernchromatin rot gefärbt und sind also mit allen ihren morphologischen Veränderungen sehr gut innerhalb des blau (oder grün) gefärbten Kernes zu verfolgen.“ Diese Färbungsmethode muss deswegen besonders hervorgehoben werden (wie aus der Mitteilung Unnas zu entnehmen ist), weil das Grundplasma auch bei dieser Färbung eine Affinität zu demselben Farbstoffe (rot) zeigt, wie der Nukleolus. Freilich kann ich mich der Ansicht Unnas, dass alles, was mit dieser Färbung die rote Tinktion annimmt (so das Keratohyalin), aus dem Granoplasma abgeleitet werden muss, durchaus nicht anschliessen. Dann könnte man ja auch den Nukleolus, als aus dem Granoplasma entstanden, sich vorstellen. Ähnlich dieser Färbung ist auch die von Obst angegebene Boraxkarmin-Methylgrünfärbung zur Darstellung des Nukleolus.

In jedem Falle sehen wir aus diesen verschiedenen Differentialfärbungen, dass der Nukleolus und die Nukleolarsubstanz als solche sich scharf und unterschiedlich von allen anderen, im Kerne vorkommenden Substanzen (Chromatin und achromatischen Substanzen, Linin u. a.) hinstellen lässt. Ob man nun diese Nukleolarsubstanz mit dem Namen „Plastin“ bezeichnet, wie E. Zacharias dies getan hat (Zacharias hat als einer der ersten auf die besondere Unterscheidung zwischen Chromatin- und Nukleolarsubstanz [„Plastin“] in mehreren Mitteilungen sehr treffend hingewiesen), oder ob wir die Bezeichnung „Pyrenin“ (Schwartz), „Paranuklein“ (O. Hertwig) annehmen, immer stellt der Nukleolus oder die Nukleolarsubstanz einen bestimmten, durch verschiedene Färbemethoden wohl zu charakterisierenden Körper dar. Ich glaube, dass der Name, den E. Zacharias für die Nukleolarsubstanz gewählt hat, sich als der geeignetste erweisen dürfte.

Diese Nukleolen kommen in dem Kern der Gewebszellen, jedoch stets ausserhalb der Struktur des Kerngerüsts stehend, in der Einzahl oder Mehrzahl vor (in letzterem Falle ist ein Nukleolus meist besonders gross, so dass auch Haupt- und Nebennukleolen unterschieden werden können; nicht mit „Haupt- und Nebennukleolen“ nach Flemming zu verwechseln).

Bei der Beschreibung des Zellkernes, wie wir ihn heute allgemein in den Zellen des Gewebes des menschlichen, tierischen und pflanzlichen Körpers anerkennen — welche Umänderungen die Zukunft noch bringen dürfte, muss hier unerörtert bleiben — haben wir also gesehen, dass die Struktur eines solchen Kernes besteht (siehe vorher):

1. aus einer Kernmembran;
2. aus einem Kerngerüst, das seinerseits zusammengesetzt ist
 - a) aus dem Liningerüst,
 - b) aus der auf und zwischen diesem Liningerüst in Form von kleineren und grösseren Körnchen (Mikrosomen und Makrosomen) befindlichen Chromatinsubstanz („Basichromatin“, Heidenhain);
3. aus dem zwischen dem Kerngerüste befindlichen Kernsaft (Grundsubstanz);
4. aus einem oder mehreren Nukleolen (Plastin).

2. Die chemische Zusammensetzung des Gewebszellkerns.

Um nun auf die allgemein vergleichende Betrachtung zwischen dem Kern der Metazoenzellen, (Pflanzenzellen) und einzelligen tierischen Organismen einzugehen, ist es notwendig, die chemischen Bestandteile des Kernes einer Besprechung zu unterziehen. Ich habe in meinen bisherigen Mitteilungen es möglichst vermieden, die Chemie des Kernes allzugenu zu erörtern, da durch die verschiedenartigen Widersprüche, die schon die Betrachtung der Struktur des Kernes bei einer grossen Anzahl von Autoren erfahren hat, man bei der Darstellung aller dieser verschiedenen, sich so widersprechenden An-

sichten ein derartiges unklares Bild von der Struktur des Zellkernes an sich im Ruhezustande erhält, dass die genaue Erörterung seiner chemischen Beschaffenheit, d. h. die Darstellung all' derjenigen Ansichten, die sich auch hier in scharfer gegenseitiger Opposition befinden, leicht geeignet ist, dieses Bild von der Struktur des Zellkernes noch mehr zu trüben. Aber die chemische Beschaffenheit des Kernes muss nun wohl auch deswegen mit zur Erklärung seiner Struktur herangezogen werden, weil die Unterscheidung einzelner, im Kern vorkommenden Körper gerade auf Grund der chemischen Verschiedenheit derselben zugleich eine Strukturunterscheidung gestattet.

Ich werde mich bemühen, möglichst übersichtlich die Ansichten einzelner Autoren über die chemische Beschaffenheit des Gewebszellkernes im Ruhezustande in Zusammenhang mit seiner Struktur hier wiederzugeben, um dann auf Grund derselben auf einen Vergleich mit einzelligen selbständigen Organismen einzugehen.

Nachdem man schon seit geraumer Zeit gewusst hat, dass der Kern hauptsächlich Nuklein enthält, ist man dann auf das verschiedenartige Vorkommen der Zusammensetzung dieses Nukleins in den Kernen verschiedener Zellen aufmerksam geworden. Das Nuklein enthält (Kossel):

1. reine Nukleinsäure, eine Säure, die reich an Phosphor ist,
2. eine Verbindung von Nukleinsäure und Eiweiss.

Nun kann das Nuklein im Kern phosphorreicher und phosphorärmer sein. Je nach dem grösseren oder geringeren Gehalt des Phosphors in dem Nuklein färben sich dann auch die das Nuklein enthaltenden Kernsubstanzen intensiver und schwächer oder ganz different.

Ja selbst dieselben nukleinhaltigen Bestandteile des Kernes (Chromatinsubstanzen) sind durch Abgabe oder Aufnahme von Phosphor durchaus veränderlich und können sich daher bald intensiver, bald schwächer, bisweilen auch ganz different färben. Als Beispiel mögen junge und ältere Kerne dienen.

Nach E. Zacharias kommt das Nuklein allein im Kerngerüst vor. Diese Ansicht stimmt mit vielen sorgfältigen Beobachtungen

überein. Das Kerngerüst kann nun nach dem oben Gesagten ein phosphorärmeres oder ein phosphorreicherer Nuklein enthalten, es kann beiderlei Nuklein zusammen enthalten usf. Die Kernteilungen usw. geben ein Beispiel dafür.

Eine zweite wichtige Substanz, die in dem Kerne enthalten ist, besitzen die Nukleolen der Gewebszellkerne. Dieser Substanz hat man die verschiedenartigsten Namen gegeben. O. Hertwig hat sie als „Paranuklein“, Schwarz als „Pyrenin“, E. Zacharias als „Plastin“ bezeichnet. Welche Bezeichnung man auch für diese Substanz, die in den Nukleolen vorkommt, auch anwendet, sie ist in jedem Falle völlig frei von der Substanz, die das Kerngerüst ausmacht, d. h. dem Nuklein (siehe vorher).

Ihre Verschiedenartigkeit haben besonders E. Zacharias und Carnoy erwiesen. In dem Kerne kommen also hauptsächlich zwei Substanzen vor:

1. das Nuklein, welches das Kerngerüst ausmacht, u. zw. kann dieses Nuklein sein:

- a) phosphorreiches Nuklein,
- b) phosphorarmes Nuklein
- [c] „phosphorfreies Nuklein“?;

2. das Plastin, welches die Nukleolen enthält. Halten wir diese (ich kann wohl sagen) Tatsachen fest, dass nämlich das Nuklein in dem Kerngerüste vorkommt (als phosphorreiches, phosphorarmes oder „phosphorfreies“), während das Plastin in dem Nukleolus des Zellkernes der Gewebszellen sich findet, so wissen wir ja, dass das Kerngerüst selbst besteht (siehe vorher):

- a) aus dem eigentlichen Gerüst (Liningergüst),
- b) aus der auf und zwischen diesem eigentlichen Gerüst in kleineren oder grösseren Körnern befindlichen Substanz (Mikrosomen und Makrosomen).

Infolge der grossen Affinität zu Farbstoffen hat Flemming dieser Substanz den Namen Chromatin gegeben. Heidenhain, dessen Untersuchungen („Über Kern und Protoplasma“) unter den neueren Arbeiten wohl am meisten zur weiteren Kenntnis der

Kernstruktur beigetragen haben, nennt nun dieselbe Substanz, die Flemming als Chromatin bezeichnet hat, „Basichromatin“ (weil mit basischen Anilinfarben färbbar), zur Unterscheidung einer zweiten Substanz, die er mit dem Namen Oxychromatin bezeichnet (infolge ihrer leichten Tinktion mit sauren Anilinfarben). Ich möchte nun von der Mitteilung weiterer Unterscheidungen von Substanzen im Kern, so des Linin, des Lanthanin (Kernsaft, Grundsubstanz), des Amphipyrenin (Kernmembran) hier absehen, wie auch von vielen sonstigen Mitteilungen einzelner Autoren über die Unterscheidung Benennung und Form verschiedenartiger, im Kern vorkommender Substanzen; denn da es mir in dieser Mitteilung hauptsächlich um die Feststellung der verschiedenartigen Struktur und Baues des Kernes von höher und niedrig organisierten Zellen ankommt, so möchte ich mich auf diese Bemerkungen beschränken, um nun auf Grund derselben die Struktur des Kernes der Gewebszelle allen einzelligen selbständigen Organismen gegenüberstellen.

Es könnte noch kurz die Frage erörtert werden, ob alle Metazoenzellen diese Struktur und chemische Zusammensetzung aufweisen. Hierbei ist jedoch nochmals ausdrücklich zu bemerken, dass einige Ansichten von v. Henle, Auerbach und besonders von Tellyesniczky über den Kern im Ruhezustand infolge nicht ausreichender Beweise nicht in Betracht gezogen worden sind. Denn wenn Flemming entgegengehalten worden ist, dass diese Kernstrukturen nicht so gesetzmässige seien, so ist wiederum von Flemming, Schwartz u. a. gerade auf die Gesetzmässigkeit dieser Kernform immer wieder hingewiesen worden. Es unterliegt wohl kaum einem Zweifel, dass die Angriffe einzelner Autoren gegen diese Kernstrukturen im allgemeinen bisher nicht als beweisend angesehen werden können, und dass wir tatsächlich eine im grossen und ganzen übereinstimmende Kernform der Gewebszellen besitzen. Wie die Anordnung des Kerngerüstes selbst ist, ob immer ein Liningerüst sich im Kern findet und ob nicht auch die Chromatinsubstanz in der Grundsubstanz (Kernsaft)

verteilt vorkommen kann (Nervenzellen, Ganglienzelle) u. a., sind Fragen, die noch der Entscheidung harren. Und wenn immer wieder Ausnahmen gegen das Regelmässige zum Beweise hierfür herangezogen worden sind, so würden sie sich doch im besten Falle als Ausnahmen erweisen. Wir müssen daher bis heute zunächst an den von Fromann, Heitzmann, Arnold, O. und R. Hertwig, Schwartz und besonders von Flemming aufgestellten allgemeinen Regeln über die Kernstruktur der Gewebszellen festhalten.

Wenn wir somit annehmen, dass die Kerne der Zellen der verschiedenen Organe des tierischen und pflanzlichen Körpers (der Kern der Pflanzenzelle besitzt eine analoge Struktur [Strassburger]) im allgemeinen nicht von dieser bekannten und soeben veranschaulichten Kernform abweichen, so haben wir doch eine Zelle im tierischen Körper, die einen, von diesem sehr verschiedenartigen Bau ihres Kernes erkennen lässt, die Eizelle.

3. Der Bau des Kernes der Eizelle.

Den Kern der Eizelle beschreibt O. Hertwig in folgender Weise: „Das Keimblatt grenzt sich gegen den Dotter durch eine oft deutlich darzustellende, feste Membran ab, welche verschiedene Inhaltsbestandteile, den Kernsaft, das Kernnetz, den Kernkörper und fädige, aus Nuklein bestehende Gebilde (Nukleinfäden) umschliesst. Der Kernsaft ist flüssiger als der Dotter, meist in frischem Zustande wasserhell und nimmt, wenn er durch Zusatz von Reagentien geronnen ist, nur wenig oder gar nicht Farbstoff in sich auf. Er wird von einem Netzwerk zarter Fäden durchsetzt, die aus Linin gebildet sind und sich an die Kernmembran anheften. In diesem Netzwerk sind dann die Kernkörper oder Keimflecke eingeschlossen, kleine, meist kugelige, homogene glänzende Gebilde, die aus Kernsubstanz oder Nuklein bestehen. Vom Protoplasma unterscheidet sich das Nuklein (abgesehen von einigen anderen chemischen Reaktionen) namentlich dadurch, dass es sehr begierig Farbstoff, wie Karmin, Hämatoxylin usw., in sich aufnimmt“.

„Die Anzahl der Keimflecke ist in den einzelnen Keimbläschen eine sehr verschiedene, aber für die einzelnen Arten der Eier eine ziemlich gleichbleibende, bald ist nur ein einzelner Keimfleck, bald sind ihrer mehrere oder sehr viele vorhanden. Je nachdem kann man mit Auerbach uninukleoläre, pluri- und multinukleoläre Keimbläschen unterscheiden.“

Wir sehen also, dass O. Hertwig den Ausdruck Nukleolus für die in dem Kerne der Eizelle enthaltenen Keimflecke nicht anwendet, und sie nur zum Schlusse im Hinweis auf Auerbach „uninukleoläre, multinukleoläre“ nennt; es scheint mir notwendig, dies besonders hervorzuheben, damit vor allem in bezug auf die Nomenklatur nicht so abweichende Meinungen geltend gemacht werden, dass irrthümliche Vorstellungen über den Bau der Kerne der Metazoenzellen erweckt werden können.

Wir sehen demnach, dass der Kern der Eizelle besteht aus:

1. einer Kernmembran,
2. einem oder mehreren Kernkörpern,
3. dem zwischen diesem Kernkörper oder Kernkörpern befindlichen Kernsaft (Grundsubstanz, Lanthanin), welcher ein feinfädiges Netzwerk erkennen lässt.

Diese Kernkörper der Eizelle als Nukleolen anzusehen oder sie so zu benennen, ist unrichtig, wie schon O. Hertwig hervorhebt, da sie keine Nukleolen sind. Denn es ist festgestellt, dass diese Kernkörper die eigentliche Kernsubstanz (Chromatinsubstanz) enthalten. Wir finden also im Gegensatz zu allen anderen Metazoenzellen die sonst bei den Metazoenzellen in kleineren oder grösseren Körnchen verteilte Chromatinsubstanz hier in der Eizelle in einem oder mehreren Kernkörpern zusammengeballt vor.

Es muss ausdrücklich betont werden, dass diesen Kernkörpern der Eizellen die Bezeichnung von Nukleolen nicht gegeben werden darf, da sonst überhaupt zur Erkennung der Struktur der Kerne ein klares, übersichtliches Bild zu gewinnen unmöglich ist. Denn wenn diese chromatinhaltigen Kernkörper der Eizelle als „Nukleinnukleolen“ bezeichnet werden, so verliert die Benennung „Nukleolus“ gänzlich

ihre Bedeutung und wir können auch jedes beliebige kleine Chromatinkörnchen als kleinen Nukleolus bezeichnen. Nun ist freilich in dem Kernkörper (Keimfleck) der Eizelle vieler Tiere (Arachnoiden, Mollusken) nach den Mitteilungen einer Anzahl von Autoren (Bischoff, v. Hassling, Leidig, Flemming, Stauffacher, O. Hertwig, Lönnberg, Haecker, List, Obst u. a.) ausser der Chromatinsubstanz noch eine zweite Substanz in geringerer Menge vorhanden, die mit der eigentlichen Nukleolarsubstanz (von Obst z. B. infolge der Anwendung der Boraxkarmin- und Methylgrünfärbung) identifiziert wird. Diese zweite im Kernkörper der Eizelle vorhandene Substanz, die weitaus den geringeren Teil des Kernkörpers ausmacht (Nukleolarsubstanz der Eizelle) berechtigt nicht dazu, den hauptsächlich aus Chromatin bestehenden kompakten Kernbestandteil der Eizelle als „Nukleolus“ zu benennen. Es muss vielmehr klar und deutlich ausgesprochen werden, dass die Eizellen überhaupt keinen wirklichen Nukleolus analog der Gewebszelle besitzen. — Ein den anderen Metazoenzellen vergleichbares Kerngerüst ist ebenso nicht vorhanden. An Stelle desselben finden wir einen oder mehrere Chromatinkörper, die in der Grundsubstanz (Kernsaft, Lanthanin) eingebettet sind, und die ihrerseits die Nukleolarsubstanz bei einzelnen Tierklassen in sich enthalten können (gemischte Nukleolen?).

Dass die Eizellen ursprünglich einen solchen, wie wir noch sehen werden, dem Protozookern ähnlichen Bau besitzen, konnte ich auch zuletzt an einer grossen Menge Präparate, die ich von Zyklopiden anfertigte, sehen. Wie ich später zeigen werde, führten mich meine Studien über die Erreger der Geschwülste dazu, diese niederen Kruster genau zu studieren und in den an Hunderten von Präparaten dieser Zyklopiden angefertigten Schnitten, die mit der grössten Sorgsamkeit hergestellt waren, konnte ich den ursprünglichen Bau der Eizellen dieser niederen Wassertiere sehr anschaulich studieren. Da ich in jedem solcher zahlreichen Präparate fortlaufende Serienschnitte (etwa durchschnittlich 6—12) von Zyklopiden aufgeklebt hatte, so vermochte ich mit aller Sicherheit zu dem Schluss zu kommen, dass

auch die Eizellen einen oder mehrere kompakte Chromatinkörper im Ruhezustande ursprünglich enthalten, die in dem Kernsaft eingebettet liegen; letzterer wird dann durch eine Kernmembran von der protoplasmatischen Substanz getrennt.

Es wäre wohl von Interesse festzustellen, welche Eizellen überhaupt ausser der Chromatinsubstanz eine Nukleolarsubstanz zeigen und zu untersuchen, ob die Kernkörper der Eizellen derjenigen Tiere, welche keine Nukleolarsubstanzen erkennen lassen, keine andere Substanzen ausser der Chromatinsubstanz besitzen. Es dürften diese Fragen nach meiner Ansicht wohl von allgemeiner, biologischer Bedeutung sein.

Denn es ist von vornherein auffallend und fordert unwillkürlich zu vergleichenden Betrachtungen heraus, dass diejenigen Zellen, die wir als selbständige tierische Organismen kennen, die Protozoen, wie ich noch zeigen werde, mit derjenigen Metazoenzelle, die als die ursprünglichste angesehen wird, und die daher, wenn ich mich so ausdrücken darf, als die einfachste Metazoenzelle zu betrachten ist (da die ganze Entwicklung und der Aufbau des Körpers von ihr ausgeht), einen äusserlich ähnlichen Bau und Form im Kontrast zu allen anderen Metazoenzellen aufweisen.

Denn weder die Eizelle noch die einzelligen tierischen Organismen (wie wir sogleich sehen werden) besitzen ein Kerngerüst. An ihrer Stelle finden wir in beiden Fällen im Ruhezustande der Zellen Chromatinkörper (bei der Eizelle meist mehrere, bei den Protozoen meist nur einen). Dieser Chromatinkörper liegt sowohl in der Eizelle als bei den Protozoen in dem Kernsaft (Grundsubstanz, Lanthanin) eingebettet. Bei dieser äusseren Übereinstimmung sind jedoch zwei wichtige Unterschiede bei beiden Kernformationen nachzuweisen.

Einmal besitzen alle Protozoen (ich darf dies wohl aus den folgenden Mitteilungen als sicher hinstellen), weder einen Nukleolus noch eine Nukleolarsubstanz, während bei den Eizellen der Mollusken und Arachnoiden dieselbe nachgewiesen ist und der Beweis ihres Fehlens bei vielen anderen Eizellen noch aussteht.

Zweitens (und dies geht schon aus den Arbeiten von List, Montgomery u. a. hervor), stellt die Chromatinsubstanz der Eizelle in stofflicher Beziehung sicherlich noch eine Abweichung dar von der Chromatinsubstanz der Protozoen. Dass eine solche stoffliche Differenz besteht, ist von vornherein wohl auch anzunehmen, weil der Chromatinsubstanz des Kerns der Protozoen eine andere Bedeutung während des Lebensdaseins der Protozoen zufällt, als der Chromatinsubstanz der Eizelle, welche doch die eigentliche Grundlage der ganzen weiteren Entwicklung des tierischen Körpers bildet. Einen Beweis hierfür gibt auch schon die leichtere Färbbarkeit des Kerngerüstes der Gewebszellen und des Kernkörpers der Eizelle bei allen Kernfärbungen im Gegensatz zu der bedeutend schwierigeren des Kernpunktes der Protozoen (Methylenblau-Eosinfärbemethode).

Dass auch noch eine stoffliche Verschiedenheit nicht nur zwischen dem Chromatinkörper der Eizellen und dem der Protozoen besteht, sondern wohl auch zwischen den Keimzellen jeder einzigen Tierklasse, ist wohl eine von vornherein selbstverständliche Annahme, da ja in der Substanz, die die Keimzelle ausmacht, der ganze zukünftige Aufbau des Organismus enthalten ist. Es dürfte hier für weitere biologische Forschungen ein weites Feld sein. Natürlich kann man nicht von einer identischen Form des Kernes der Eizelle und der Protozoenzelle sprechen.

Ob diese Kernkörper bei vielen Kernen der Eizellen nur aus Chromatinsubstanz bestehen, oder ob immer noch eine andere Substanz (Nukleolarsubstanz, Plastin) in ihnen vorhanden ist oder nur bei den einzelnen Tierklassen (Arachnoiden, Mollusken), oder ob schliesslich noch in den einzelnen verschiedenen Tierklassen auch voneinander verschiedenartige Substanzen im Kernkörper sich zeigen, dürfte an dieser Stelle zu erörtern, weitab von dem eigentlichen Thema führen. Es ist freilich anzunehmen, dass wir nicht nur in der verschiedenartigen Zusammensetzung zweier Substanzen dieses Kernkörpers (Nuklein, Plastin?) eine besondere Eigentümlichkeit desselben vielfach erblicken können, sondern dass die stoffliche Verschiedenheit und Zusammensetzung der Chromatinsubstanz dieses

Kernkörpers an sich die weitere Entwicklung der Eizelle, je nach der Tierklasse, zu welcher sie gehört, bedingt.¹⁾

Die Gedankengänge, die sich hieran knüpfen, noch weiter zu verfolgen, muss ich mir an dieser Stelle versagen.

Nach diesen Mitteilungen über den Bau und die Struktur des Kernes der Metazoenzellen und der Eizellen wollen wir uns nun zu dem Kerne der Protozoen wenden.

4. Der Bau und die Form des Kernes der Protozoen.

Wenn wir uns also an die bisher beschriebenen und wohl trotz verschiedener, hier und da auftauchender Angriffe, in der Hauptsache allgemein anerkannten Formen des Kernes und des Baues der Gewebszelle halten, so ist es nunmehr notwendig, die Form und den Bau der Kerne der einzelligen tierischen Organismen einer genauen Besprechung zu unterziehen, um dann die Merkmale ihrer Verschiedenheit von denen der Gewebszellen kennen zu lernen. Es ist nun unmöglich, bei vorliegendem Thema so genau hierauf einzugehen, dass ich eine erschöpfende Darstellung dieser Frage bringe; ja ich möchte hier nicht einmal mich allzusehr in Einzelheiten, besonders bei den Ausnahmen, wenn dieselben auch kurz zu besprechen sind, verlieren. Ich bin ja auch in meiner ersten grösseren Abhandlung auf den Bau und die Form des Kernes der einzelligen tierischen Organismen bei jeder Klasse und jeder Unterordnung, um schon damals zu einem allgemeinen Resultate zu gelangen, auf Grund deren ich meine Studien über die Ursache der Geschwülste aufbauen konnte, derartig eingegangen, dass es wohl kaum nötig erscheint, all' das hier nochmals zu wiederholen. Nur was vielleicht zu einem allgemeinen Verständnis erforderlich erscheint, und was ich schon deswegen immer wieder hervorhebe, weil die anatomischen Tat-

1) Ob die Kernkörper der zu untersuchenden Eizellen ein phosphorarmes oder phosphorreiches Nuklein enthalten, kommt erst in zweiter Linie in Frage. Das Nuklein, d. h. die eigentliche Kernsubstanz enthalten sie wohl in jedem Falle und kann ich mich der Ansicht Rhodes, der auch nukleinfreie Kernkörper (Nukleolen) bei den Eizellen einzelner Tierklassen als wahrscheinlich annimmt, nicht anschliessen.

sachen an sich von besonderem Interesse sein dürften, möchte ich auch an dieser Stelle besprechen.

Wenn wir eine einfache Rhizopodenzelle (Amöbe) im Ruhezustande betrachten, so würde einem unbefangenen Beobachter kaum irgend welche nennenswerte Unterscheidung in dem Bau von dem irgend einer Gewebszelle auffallen. Stellt man aber seine Untersuchungen genauer an, so sieht man, dass der Bau und die Form des Kerns einer solchen Amöbe ein völlig anderes Aussehen darbietet, als wir es bisher von den Zellkernen des tierischen und menschlichen Körpers kennen und als es, wie in dem vorhergehenden Kapitel mitgeteilt ist, feststeht. Man sieht nämlich in einer solchen Rhizopodenzelle an Stelle des Kerns nichts, als einen kleinen runden kompakten Körper, der von einer Zone umgeben ist. Bei richtiger Abblendung und guten Linsen kann man auch eine Kernmembran, die diese Zone von dem Plasma trennt, deutlich erkennen. Diese Tatsache ist an sich so ins Auge fallend und markiert sich derartig bei genauerem Zusehen, dass dieselbe bereits so guten Beobachtern, wie Bütschli, Fr. E. Schulze, R. Hertwig, Gruber, Blochmann u. a. bei ihren früheren Studien aufgefallen ist. Aber trotz dieser auffallenden Beschaffenheit des Kerns solcher einfachen Protozoenzellen hat man derselben doch nicht die genügende Beachtung geschenkt in dem Glauben, dass dieser so in die Augen springende kleine runde, völlig homogen aussehende Körper ebenso wie bei dem Gewebszellkern das Kernkörperchen wäre, und dass in der dieses Kernkörperchen umgebenden Zone die ursprüngliche Kernsubstanz, wenn auch nicht gleich sichtbar, enthalten wäre.

In einer im Januarheft der „Fortschritte der Medizin“ des Jahres 1899 erschienenen Arbeit — ich hebe dieses Datum besonders hervor — „über Amöben und ihre Unterscheidung von Körperzellen“ habe ich zuerst auf den total verschiedenen Bau solcher Protozoenzellen gegenüber den Gewebszellen hingewiesen. Ich habe betont, dass die Amöben statt eines Kerngerüsts nur einen Punkt in ihrem Kern zeigen, der nach meinen Untersuchungen nur aus Chromatinsubstanz besteht, während ein eigentliches Kerngerüst in dem Sinne des Gewebszellkerns nicht vorhanden ist, da die den kompakten

runden, chromatinhaltigen Bestandteil umgebende Zone so gut wie gar keine Substanzteilchen aufwies, sondern gänzlich inhaltlos erschien.

Die Veröffentlichung dieser Arbeit erregte heftigen Widerspruch; ja, man glaubte sogar, dass ich dem Fehler eines Kunstproduktes anheimgefallen wäre, und suchte auf alle mögliche und unmögliche Weise durch ein geradezu unsinniges Verfahren verschiedene Gewebszellen, so die Ganglienzellen durch verschiedene Reagentien derartig zu verändern, dass sie gleichfalls nur einen angeblichen chromatinhaltigen Körper zur Schau trugen. Es widerstrebt mir, an dieser Stelle noch auf derartige oberflächliche Arbeiten einzugehen. Von diesem Urteil kann ich auch nicht die kurz nach meiner ersten Arbeit (vergleiche vorher) erschienene Publikation von Nocht ausnehmen, der durch einfache Abklatschpräparate (!) von *Amöba proteus* glaubte, meine Ansichten widerlegen zu können. Es ist ja gewiss, dass sich viele Zellen durch alle möglichen, bis zur Fertigstellung des Präparates vorgenommenen Reaktionen in ihrem Bau verändern können, aber gerade darauf beruht ja eben die ganze Kunst des Fixierens und des Färbens, dass man die Zellen und das Gewebe möglichst naturgetreu wiedergibt, d. h. so, wie man sie event. ohne Färbung sehen kann. Es würde sonst ja jede wissenschaftliche exakte Forschung aufhören, wenn ein jeder glaubt, durch alle möglichen Anwendungen von Reaktionen angeblich neue Befunde mitteilen zu können, die sich bei Anwendung einer anderen Methode als unrichtig erweisen; denn für so bedeutungsvoll und einschneidend ich selbst den ganzen Fortschritt in unserer heutigen Technik zu betrachten geneigt bin, so dürfen wir doch niemals vergessen, dass uns alle Färbungen usw. immer nur ein Mittel sind, anatomische und histologische Tatsachen als solche für das Auge leicht erkennbar darzustellen, und dass wir nicht nach unserem Belieben und womöglich nur, um unseren Gegnern zu schaden, irgend eine neue Methode auffinden sollen, die gerade den Gegensatz zu den tatsächlich vorhandenen, anatomischen Verhältnissen bei der Zelle und dem Gewebe dem Auge bemerkbar macht.

Durch eine grössere Reihe weiterer Arbeiten habe ich darauf

die Richtigkeit der in meiner ersten Arbeit ausgesprochenen Ansichten über den Bau der Protozoenzellen bewiesen. In diesen weiteren Arbeiten vermochte ich dann mit Einschliessung aller Klassen der Protozoen ein für die einfachsten Zellformen der einzelligen tierischen Organismen gültiges Gesetz im Ruhezustande ihres Kerns aufzustellen, denn ich konnte fortgesetzt die Beobachtung machen, dass einfache Protozoenzellen stets kein Kerngerüst in ihrem Ruhezustande analog dem Kerngerüst der Gewebszelle besitzen, sondern nur einen solchen homogenen, mehr oder minder rundlichen kleinen Körper, welcher die eigentliche Kernsubstanz (Chromatin) in dicht zusammengeballtem Zustande enthält.

Da diese, den eigentlichen Kern der Protozoen ausmachende zusammengeballte Chromatinsubstanz bei der Mehrzahl der Protozoen stets den gleichen Bau und die gleiche Form, nämlich im allgemeinen den eines homogenen, grösseren oder kleineren, mehr oder minder rundlichen Punktes im Ruhezustande besitzt (daher die Verwechslung mit dem „Nukleolus“ der Metazoenzelle), so habe ich geglaubt, diesen, den typischen Kern der Protozoen darstellenden kleinen kompakten, mehr oder minder runden Körper mit dem Namen „Kernpunkt“ zu bezeichnen.

Freilich steht es wohl ausser Zweifel, dass dieser Chromatinkörper, der durch das Zusammenfügen kleinerer und grösserer (Mikrosomen und Makrosomen) Chromatinteilchen entstanden ist, bei sehr grossen Individuen den Bestand dieser kleinsten Chromatinbröckchen noch erkennen lassen könnte, z. B. bei den nicht enzystierten Formen des Aktinosphäriums (R. Hertwig, Rhode) u. a. Im allgemeinen scheint jedoch, soweit die heutigen technischen Hilfsmittel reichen, dieser chromatinhaltige „Kernpunkt“ der Mehrzahl der Protozoen keine Struktur im Ruhezustande zu enthalten.

Die Benennung „Kernpunkt“ habe ich deswegen gewählt, weil ich einerseits den Ausdruck „Kern“ bei der Bezeichnung dieses Körpers infolge seiner eigentlichen Bedeutung beibehalten wollte, und weil anderseits das Wort „Punkt“ die im allgemeinen runde Form und den vielfach homogen erscheinenden Bau dieses kleinen

Körpers mit einem deutschen Worte wohl treffend wiedergeben dürfte, so dass der Name „Kernpunkt“ die Beschaffenheit dieses im Gegensatz zu dem Kerngerüst der Metazoenzellen bei den Protozoen als eigentlichen Kern sichtbaren Kernkörpers in deutscher Sprache vielleicht am besten zum Ausdruck bringt. Von einer internationalen Bezeichnung sei an dieser Stelle abgesehen.

Diese Bezeichnung „Kernpunkt“, die wohl für die typische Kernform der Protozoen nicht ungeeignet erscheint, wird neuerdings für „eine unheilvolle Generalisierung“ gehalten, in der Ansicht, dass man für den kleinen kompakten Kernkörper eines jeden einzigen Protozoons einen anderen Namen einführen müsse; man würde also nach dieser Ansicht Tausende und Abertausende von neuen Benennungen einführen (also statt eines einheitlichen Namens „Kernpunkt“ Namen wie: Karyosome, Chromatosphären, Blepharoplaste, Rhizoplaste u. a.).

Als Grund, weshalb man tausende von Namen anstatt eines einheitlichen für den Kernkörper der Protozoen eingeführt haben will, wird angegeben, dass diese Kernkörper der Protozoen bei den Kernteilungen ein untereinander abweichendes Verhalten zeigen. Ich habe schon an anderer Stelle hervorgehoben, dass, wenn wir dieser Ansicht folgen, es überhaupt kaum möglich wäre, denselben Namen für zwei Dinge in der Natur, welcher Art sie auch sein mögen, wenn sie in verschiedener Weise oder bei verschiedenen Tierklassen vorkommen, zu geben. Um ein Beispiel nur anzuführen, so wäre es denn auch unmöglich, in diesem Falle das Kerngerüst einer Krebszelle und das Kerngerüst irgend einer Epithelzelle mit dem gleichen Namen „Kerngerüst“ zu benennen. Denn viele Untersuchungen haben uns gezeigt, dass die Mitosen in einer Krebsgeschwulst atypische sind. Aber auch sonst sehen wir die Kernteilungen in vielen Gewebszellen bei allen möglichen pathologischen Prozessen in einer von der normalen etwas abweichenden Art verlaufen, ohne dass es uns deswegen einfiel, einen anderen Namen für das Kerngerüst, einen anderen Namen für den Nukleolus zu geben!

Es wäre dann auch unmöglich, das Protoplasma einer Nervenzelle, das Protoplasma einer Muskelzelle, das Protoplasma einer Binde-

gewebszelle und das Protoplasma einer Drüsenzelle mit demselben Namen „Protoplasma“ zu benennen, denn alle vier Zellen zeigen in ihrem Protoplasma eine völlig verschiedene Tätigkeit und Natur. Denn bei der einen Zelle werden durch die Tätigkeit des Protoplasmas Muskelfibrillen, bei der anderen Bindegewebsfibrillen, bei der dritten Nervenfasern u. a. gebildet.

Prowazek meint zwar, „dass ich selbst von dem Protoplasma einer Muskelzelle, das Muskelfibrillen produziert, und vom Protoplasma einer Nervenzelle usw. spreche, man also, sobald es darauf ankommt, nicht vom Protoplasma schlechtweg sprechen könnte!“ Ich stelle es diesem spitzfindigen Kritiker anheim — es ist dies auch bei den einzelnen Rhizopoden, Mastigophoren und Sporozoen von vornherein selbstverständlich — bei Beschreibung der einzelnen einzelligen Tiere zu der Bezeichnung „Kernpunkt“ den „Kernpunkt“ stets nur der betreffenden besprochenen Tiere hinzuzufügen. Es ist ja auch selbstverständlich, dass, wenn jemand die *Amöba proteus* beschreibt, und dabei ihren „Kernpunkt“ bespricht, er auch nur den „Kernpunkt“ der *Amöba proteus* meint. Und wenn jemand die Malaria Parasiten beschreibt und auf deren „Kernpunkt“ eingeht, wiederum nur den „Kernpunkt“ dieses Parasiten im Auge hat.

Nun war es aber von besonderem Interesse, zu sehen, ob sich überhaupt ein eigentliches Kernkörperchen (Nukleolus) oder wenigstens eine Nukleolarsubstanz (Plastin) in einem solchen chromatinhaltigen Kernpunkt einer Protozoenzelle findet. Denn wenn die Gewebszelle stets einen oder mehrere solcher Nukleolen besitzt, so müsste doch gerade darin ein besonders charakteristisches Differenzierungsmoment liegen, dass die Protozoenzelle einen durchweg einfacheren Bau aufwies. Um diese Ansicht zu prüfen, wandte ich die vorhin erwähnte Methylenblau-Eosinfärbungsmethode an. Dieselbe hat, wie ich schon vorhin bemerkte, die Eigenschaft, das Kernkörperchen (Nukleolus) sowie überhaupt die Nukleolarsubstanz (Plastin) blau, im Gegensatz zu der (rot gefärbten) Chromatinsubstanz, zu tingieren. Die Art der Fixation, wie die ganze Methode der Anwendung dieser Färbung findet sich in den Untersuchungsmethoden angegeben. Während ich

nun stets imstande war, den Nukleolus und die Nukleolarsubstanz (Plastin) der Gewebszelle in dieser richtigen Färbung (blau) im Gegensatz zu dem Kerngerüst (rot-rotviolett) zu erhalten, habe ich bei einer grossen Anzahl von Protozoen, die ich untersuchte, niemals auch nur eine Spur einer Andeutung einer sich blaufärbenden Substanz in dem Kernpunkte nachweisen können. Vielmehr ergab sich, dass bei allen von mir untersuchten Protozoen ein Nukleolus und eine Nukleolarsubstanz (Plastin) vollständig fehlt. Wenn ich zu diesen meinen Untersuchungen noch die Literatur berücksichtigte, besonders soweit sie die grossen Kerne der Ziliaten betraf, so musste ich zu dem Schlusse kommen, dass überhaupt die Protozoen keine Nukleolen oder Nukleolarsubstanzen (Plastin) besitzen. Ich bin in dieser Ansicht um so mehr bestärkt, als durch einwandsfreie Untersuchungen auch nach meinen Forschungen niemals eine Nukleolarsubstanz bei Protozoen sich hat feststellen lassen (Scheel, Nawaschin, Rhode). Der Ansicht von R. Hertwig, dass in dem *Actinosphaerium Eichhorni* irgend eine Nukleolarsubstanz vorhanden ist, muss ich ebenso entschieden widersprechen, wie der Meinung von Schaudinn, dass in dem Kernpunkt von Malariaparasiten sich eine Nukleolarsubstanz hat nachweisen lassen; denn ich habe beide Angaben nachgeprüft, und ich habe auch nicht eine Spur einer Nukleolarsubstanz in den Kernen dieser beiden Protozoen nachweisen können. Besonders die Angaben des letzten Autors, dessen Beobachtungen ja schon vielfach sich als absolut irrig erwiesen haben, liessen sich sehr leicht als unrichtig bei der Nachprüfung¹⁾ hinstellen. Niemals weisen die Malariaparasiten in ihrem Kernpunkt bei der Anwendung der Methylenblau-Eosinfärbungsmethode irgend eine blaue Färbungsnuance auf, welche nach meinen vorherigen Mitteilungen (bei richtiger Anwendung der Färbung) für das Vorhandensein einer Nukleolarsubstanz (Plastin) massgebend sein muss.

1) Die Malariaparasiten sind besonders leicht durch diese Färbemethode darzustellen, weil die, diese Parasiten enthaltenden Blutpräparate mit Alkohol oder Äther fixiert und gehärtet werden, was als Grundbedingung für ein richtig zu erhaltendes Resultat hierbei aufgestellt werden muss.

Ich kam also nach meinen Untersuchungen zu dem Schluss, dass die Kerne der Protozoenzellen im schärfsten Kontrast zu den Kernen aller Gewebszellen überhaupt keine Nukleolarsubstanz besitzen. Diesem Gesetze sind alle einzelligen tierischen Organismen unterworfen, auch die Ziliaten.

War also für die Protozoenzelle durch diese Tatsache an sich ein fundamentaler Unterschied zwischen ihr und der Gewebszelle geschaffen, so fragte es sich, ob sich auch der vorher von mir besprochene typische Bau der Kernform der Protozoen für alle Protozoen wird nachweisen lassen, oder nur für eine beschränkte Anzahl und für welche.

Um dies festzustellen, habe ich, wie schon erwähnt, in meiner ersten grösseren Abhandlung alle Klassen, Ordnungen und Unterordnungen der Protozoen, soweit das im Rahmen einer solchen Abhandlung möglich war, einer Besprechung unterzogen und bin zu dem Schluss gekommen, dass den einfachsten Formen der Protozoenzellen im Ruhezustande des Kerns dieses charakteristische Moment gemeinsam ist, d. h. dass sie einen mehr oder minder rundlichen homogenen, glatten, kleinen Körper im Ruhezustande an Stelle ihres Kerns aufweisen, der von einer hellen Zone, die im allgemeinen inhaltlos erscheint (Kernsaft, Grundsubstanz, Lanthanin), umgeben wird. Diese helle, den Kernpunkt umgebende Zone (Kernsaft) ist dann von einer Kernmembran umgrenzt, welche den Inhalt des Kerns von dem Protoplasma abschliesst.

Was nun die Ausnahmen von der typischen Struktur des Kernes, die ich noch kurz besprechen will, bei den ersten drei Klassen der Protozoen betrifft, so finden wir einmal, dass die Dinoflagellaten eine überhaupt von allen Strukturen der Kerne der Protozoen sowohl wie der Gewebszellen verschiedenartige Kernform besitzen, indem sie eine parallelfädige (röhrenartige, Schütt) Struktur eines Kerngerüsts aufweisen, die sie zugleich mit der Struktur ihres Panzers, der aus einer zelluloseähnlichen Substanz besteht (Karter), als Ausnahme unter allen Zellen hinstellt; wir finden zweitens, dass die Euglenen auch einen etwas abweichenden Bau (Blochmann, Keuthen u. a.) ihrer Kernstruktur aufweisen, der sich aber gleich-

falls noch von dem Kerne der Metazoenzellen differenziert; wir finden schliesslich noch viele Trypanosomen als Ausnahmen, die als Erreger verschiedener schwerer Fiebererkrankungen ja zur Genüge bekannt sind, und die sich besonders dadurch von dem oben beschriebenen typischen Bau der einzelligen tierischen Organismen unterscheiden, dass sie keinen Kernsaft (Grundsubstanz) besitzen, sondern dass die Chromatinsubstanz direkt von dem Protoplasma umgeben wird. Bei diesem Fehlen des Kernsaftes (Grundsubstanz) in dem Kerne der Trypanosomen ist es von Interesse, dass in den neueren Arbeiten eine Struktur des kompakten Chromatinkörpers dieser Flagellaten festgestellt worden ist, indem hier bereits ein über den ganzen Kern verteiltes achromatisches Gerüstwerk erwähnt wird (Poch). Wenn wir daher von den Ausnahmen der Dinoflagellaten, Euglenen¹⁾ u. a. zunächst einmal absehen, so ist es von Interesse, dass die Trypanosomen, bei denen die Chromatinsubstanz den ganzen Inhalt des Kernes gleichmässig verteilt ausfüllt, bereits eine etwas höhere Entwicklung des Kernes aufweisen (Börner), als die anderen Vertreter der ersten drei Klassen der Protozoen, in denen die kompakte Chromatinsubstanz im Ruhezustande in einem Punkte (Kernpunkt) zusammengeballt erscheint und in dem Kernsaft (Grundsubstanz) eingebettet liegt.

Dieses Interesse an der bereits ausgebildeteren Entwicklung des Kernes bei den Trypanosomen wird um so grösser, wenn wir den Kern der letzten Klasse der Protozoen, der Ziliaten, betrachten. Denn die Ziliaten, die im Vergleich zu den übrigen drei Klassen der Protozoen eine bedeutend höhere Entwicklungsstufe in ihrem ganzen Organismus darstellen, die sich kennzeichnet durch verschiedene Organe (Organellen, Doflein) u. a. und die auch infolge dieser höheren Entwicklung zweierlei verschiedene Kerne besitzen, den Makronukleus („physiologischen“ Kern) und den Mikronukleus („Geschlechtskern“), differenzieren sich bereits in noch ausgebildeterer Weise als die Trypanosomen (wenn ihm auch noch vergleichbar) von dem typischen Kerne der Protozoen.

1) Auch bei diesen Protozoen geht die ausgebildeterere Form des Kerns zugleich mit der höheren Entwicklung der Zelle selbst Hand in Hand.

Den Bau des Makronukleus der Ziliaten gibt uns bereits Bütschli in seinem umfassenden Werke über die Protozoen in so treffender Weise an, dass ich statt weiterer Beschreibungen die eigenen Worte Bütschlis hier anführen möchte. Bütschli sagt nämlich über die Struktur des Makronukleus: „Es muss als eine besondere, fast allgemein verbreitete Eigentümlichkeit des Makronukleus der Ziliaten überhaupt bezeichnet werden, dass derselbe gewöhnlich durchaus und gleichmässig von Kernsubstanz erfüllt ist; grössere, lichte, von sogenanntem Kernsaft erfüllte Räume fehlen gewöhnlich. Der lebende Ziliatennukleus erscheint daher gewöhnlich als ein ziemlich homogener Körper. Die Kernsubstanz zeigt wohl stets einen feinen, wabig-alveolären Bau, welcher sich bei den einfachsten Nukleusformen gleichmässig auf den ganzen Inhalt erstreckt.“

Ohne noch auf die einzelnen Abänderungen der Kerne verschiedener Ziliaten hier einzugehen (Oxytrichinen, Vorticellen, Chlamydodon'ten), zeigt uns diese wohl als Haupttypus beim Ziliatenkerne vorkommende Form, dass wir auch hier keine Nukleolen haben. Ich selbst habe die Differentialfärbung für die Nukleolarsubstanz bei einigen auf den Deckgläschen vorsichtig fixierten Objekten (Paramaecien, Vorticellen u. a.) angewandt. Ich habe niemals auch nur eine Spur von Blaufärbung erhalten, so dass das bisherige Nichterwähnen von Nukleolen seine volle Berechtigung hat. Diese beim Ziliatenkerne vorkommende Form zeigt uns aber ferner, dass der Kern hier eine bereits etwas ausgebildete Struktur, als bei den anderen Klassen der Protozoen angenommen hat, indem hier nicht mehr die Chromatinsubstanz sich in einem einzigen kompakten Punkt ganz zusammengeballt vorfindet, sondern bereits in gleichmässiger, dicht aneinandergefügt Weise über den meist sehr grossen Inhalt des Kerns, der die verschiedenartigste Gestalt haben kann (kurzbandig, wurstförmig, hufeisen-nierenförmig, langbandig, strangartig, gegliedert usw.) verteilt vorkommt. Dieser, bei dem funktionierenden Kerne der Ziliaten in bereits etwas ausgebildeterer Art sich zeigende Bau ist jedoch weit entfernt noch von der Struktur, die wir bei dem Kerne der

Gewebszellen vorfinden. Ja, es gibt sogar unter den Ziliaten noch eine Reihe von Tieren, in denen die Chromatinsubstanz des Kernes entweder vollständig oder nur an einzelnen Stellen sich, wie bei den anderen Protozoen, in dichtem, kompaktem Zustande vorfindet (z. B. *Bursaria truncatella*, *Paramaecium bursaria*). Eine solche Ähnlichkeit mit dem typischen Kerne der Protozoen finden wir nicht nur bei einzelnen Ziliaten, sondern auch bei demjenigen Kerne der Ziliaten überhaupt, den wir als den „Geschlechtskern“ bezeichnen. Auch hier ist meist die Chromatinsubstanz des Kernes in eine kompakte Masse zusammengedrängt und wird, wenn auch nicht allseitig, von einer Zone umgeben (Kernsaft, Grundsubstanz), die ihrerseits wieder von der Kernmembran abgeschlossen ist. Da gerade der Mikronukleus der Ziliaten, der für ihre Fortpflanzung von Bedeutung ist, die grösste Ähnlichkeit mit dem typischen Kerne der ersten drei Klassen der Protozoen besitzt, so dürfte wohl dieser sich bei allen Klassen der Protozoen in ähnlicher Weise findende Bau des Kernes vom vergleichenden anatomischen Standpunkte aus ein besonderes Interesse bieten. —

Wenn wir nun von diesen Ausnahmen absehen, so haben wir gesehen, dass der Kern der einfachen Protozoen im Ruhezustand besteht:

- a) aus einer Kernmembran,
- b) aus einem Kernkörper, in dem sich die Chromatinsubstanz zusammengeballt vorfindet (Kernpunkt),
- c) aus dem diesen Kernpunkt allseitig umgebenden Kernsaft (Grundsubstanz).

Bevor ich nun auf die chemische Zusammensetzung des Protozoenkernes, soweit dieselbe zur vergleichenden Betrachtung mit den Gewebszellen hier in Frage kommt, eingehe, möchte ich noch ein besonders charakteristisches Moment einer einzelnen Klasse der Protozoen, welche sich wesentlich von allen übrigen Protozoen abhebt, besprechen, nämlich der Sporozoen. Es ist um so notwendiger, darauf einzugehen, als gerade die Klasse der Sporozoen für meine Forschungen auf dem Gebiete der Ursache der Geschwülste,

d. h. also für vorliegende Mitteilungen hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich in Betracht kommt.

Bei weiteren Studien mit den Protozoen war es mir nämlich aufgefallen, dass eine Anzahl Sporozoenzellen, die in dem Blut und in dem Gewebe ihres Wirtes vorkommen, keine eigentliche Kernmembran trotz sorgfältigster Fixation und Darstellung erkennen lassen, so die Malariaparasiten, einzelne Mikrosporidien, Coccidien, verschiedene Myxosporidien u. a. Bei genauerem Einblick in die Literatur sah ich dann, dass von denjenigen Autoren, die sorgfältige Untersuchungen über die einzelnen Sporozoenzellen angestellt hatten, so von Grassi, Labbé u. a., gleichfalls eine Kernmembran nie dargestellt war, was freilich diesen Autoren nicht besonders aufgefallen war, während andere Forscher, welche die Zellmembran von einzelligen tierischen Organismen irrthümlicherweise für ihre Kernmembran hielten, vergeblich nach dem Protoplasma dieser Protozoen suchten und annahmen, dass letzteres in irgend einer Weise mit dem „Protoplasma der Wirtszelle verschmolzen war“.

Dieses biologisch recht interessante Phänomen, dass die Sporozoen im Gegensatze zu den ersten beiden Klassen der Protozoen keine eigentliche Kernmembran besitzen, habe ich gleichfalls als erster beobachtet. Ich hebe dies besonders hervor, weil jetzt — es ist dies von einem psychologischen Interesse —, nachdem ich mit grosser Mühe die verschiedenen Angriffe widerlegt habe und mit der Behauptung, dass die Protozoenzelle einen total verschiedenen Kernbau von dem der Gewebszellen besitzt, durchgedrungen bin, von zoologischer Seite versucht wird, es so darzustellen, als wenn schon vor mir alle diese Tatsachen bekannt und erforscht wären. Prowazek hat den Versuch unternommen, nachdem ich nunmehr alle gegnerischen Arbeiten widerlegt hatte, plötzlich zu behaupten, dass schon vor mir diese Kernform und dieser Kernbau der Protozoen beobachtet sei. Dieser Autor führt hierfür Arbeiten an, die erst nach meiner vorher genannten ersten Publikation erschienen sind, so die Arbeit von Scheel und von Nawaschin. Prowazek behauptet ferner, dass schon Labbé und Schaudinn die von mir

beobachtete Tatsache behauptet hätten, obgleich diese beiden Autoren nur über ein Sporozoon eine derartige Beobachtung kurz vor meiner ersten Veröffentlichung (deren Inhalt die Arbeit dreier Jahre in Anspruch genommen hatte und in der ich nur zunächst Resultate über Rhizopoden veröffentlichte) mitgeteilt hatten. Weder Labbé noch andere Autoren haben auch nur im entferntesten daran gedacht, dass sich je ein allgemein gültiges Gesetz in dieser Beziehung für einfache Protozoenzellen wird aufstellen lassen, und sie haben gerade das, was ich für das wesentlichste bei der ganzen Frage halte, überhaupt auch nicht mit einem Worte erwähnt. Derartige Versuche Prowazeks nehmen mich jetzt nicht mehr wunder, da dieser Zoologe ja der Schule Schaudinns angehört, dessen kühne Phantasie auf dem ätiologischen Gebiete verschiedener Krankheitserscheinungen zu den irrümlichsten Ansichten mehrmals Veranlassung gegeben und zu ganz merkwürdigen unrichtigen Vorstellungen besonders in jüngster Zeit geführt hat. Ich werde auf diese „ätiologischen Forschungen“ noch bei der Besprechung der Erreger der Geschwülste zurückkommen. —

Wenn nun den Sporozoen im allgemeinen eine Kernmembran fehlt, so will man von anderer Seite gefunden haben, dass die Coccidien zwar keine Kernmembran besitzen, dass ihr Kern aber durch eine Anordnung des Kernnetzes von dem Protoplasma getrennt ist. Ich habe bereits früher hervorgehoben, dass irgend eine Abgrenzung des den Kernpunkt umgebenden Kernsaftes auch bei den Sporozoen, auch wenn sie keine eigentliche Kernmembran besitzen, wohl vorhanden sein wird. Es wäre daher recht interessant, wenn sich tatsächlich nachweisen liesse, dass diese Abgrenzung des Kernsaftes (Kerns) von dem Protoplasma bei den Coccidien durch das Netzwerk des Kernes (Kernsaftes?) selbst geschieht.

Ich selbst halte diese Tatsache, dass die Sporozoen im allgemeinen keine Kernmembran besitzen, biologisch für bedeutsam; denn es wäre ja möglich, dass von der Natur diese Vorrichtung deswegen getroffen ist, weil die Sporozoen, die bekanntlich nur als Parasiten vorkommen, sich auf osmotischem Wege ernähren. Und da diese Ernährung der Parasiten in dem Wirt selbst vielfach mit

Schwierigkeiten (Verteidigung des Wirtes gegen den Parasiten) verbunden ist, so dürfte zur Erleichterung der Ernährung der Kernsubstanz eine eigentliche Kernmembran, die ja den Stoffwechsel hemmen könnte, fehlen. Diese Ansicht, die ich mit Vorbehalt hier ausspreche, müsste natürlich mit der Tatsache übereinstimmen, dass überhaupt gerade die in den Zellen des Wirtes selbst vorkommenden protozoischen Parasiten das Phänomen des Fehlens einer eigentlichen Kernmembran zur Schau tragen.

5. Die chemische Zusammensetzung des Protozoenkerns.

Betrachten wir noch kurz den Protozoenkern in bezug auf seine chemische Zusammensetzung, so ist es zunächst auffallend, dass sich bei diesem typischen Kerne der Protozoen kein Nukleolus findet, ins Auge fallend ferner, dass, während die Chromatinsubstanz des Kernes der Gewebszellen in gleichmässiger, auf und zwischen dem Liningerüst verteilter Form (Mikrosomen und Makrosomen) vorkommt, dieselbe bei dem Kerne der Protozoen in vorwiegend zusammengeballtem Zustande vorhanden ist, und ein Liningerüst in derselben Art wie bei dem Gewebszellkern im Ruhestande bei dem Protozoenkern nicht vorhanden zu sein scheint; an dieser Tatsache wird auch dadurch nichts geändert, dass bei der letzten Klasse der Protozoen, den Ziliaten, deren Geschlechtskern (Mikronukleus) im grossen und ganzen sich an diese beschriebene Form des Kernes der Protozoen anschliesst, sich in dem funktionierenden Kerne (Makronukleus) ein „Wabenwerk“, über den ganzen Kern verbreitet, vorfindet und dass die Kernsubstanz (Chromatinsubstanz) selbst in dem infolge der Grösse der Individuen ziemlich umfangreichen Kerne in gleicher Weise verteilt vorhanden ist. Freilich erscheint uns der Bau des Kernes des Makronukleus der Ziliaten bereits mehr entwickelt, als der Kern der übrigen drei Klassen der Protozoen (abgesehen von den Ausnahmen). Diese Ausbildung des Makronukleus der letzten Klasse der Protozoen, die sowohl durch ihre Grösse wie durch das Vorhandensein verschiedener Organe (Organellen Doflein) eine höhere Entwicklung aufweist, als die

übrigen drei Klassen der Protozoen, ist in Anbetracht dieser höheren Entwicklung der Zellen selbst durchaus erklärlich. Eine Übereinstimmung jedoch auch dieser höher entwickelten Klasse der Protozoen mit den anderen drei Klassen (Rhizopoden Mastigophoren und Sporozoen) finden wir insofern, als beiderlei Kernarten ein dem Kerngerüst der Gewebszellen gleiches Kerngerüst noch nicht besitzen und als beiderlei Kerne sich durch das Fehlen von Nukleolen und Nukleolarsubstanzen von dem Gewebszellkern auszeichnen.

Ich habe vorhin bei der Gegenüberstellung des Nukleins, welches den eigentlichen Gehalt des Kernes bedingt, und der Nukleolarsubstanz (Plastin) darauf hingewiesen, dass, so verschiedene Auffassungen über die Zusammensetzungen der Nukleinsubstanzen, die die Chromatinsubstanz ausmachen, einerseits und der in dem Kernkörperchen enthaltenen Substanzen andererseits auch herrschen, es doch fast einstimmig von allen heute anerkannt wird, dass die Substanz, welche die Nukleolen ausmacht, durchaus different ist von der Substanz, welche die Chromatinsubstanz enthält, mag man nun die Nukleolensubstanz als Pyrenin, Paranuklein oder Plastin gegenüber der Chromatinsubstanz bezeichnen; ich möchte die von E. Zacharias gegebene Bezeichnung, welcher die in der Nukleolensubstanz enthaltene Substanz Plastin benennt, zur Erleichterung des Verständnisses des folgenden beibehalten.

Da wir nun in dem Kerne der Zellen des tierischen und pflanzlichen Körpers stets (mit Ausnahme der Eizelle) einen oder mehrere Nukleolen antreffen, so müssen wir sagen, dass die Kerne der Gewebszellen hauptsächlich bestehen:

- a) aus Nuklein,
- b) aus Plastin.

Wenn wir nun mit dieser Forderung an die Kerne der Protozoen herantreten und sehen, dass dieselben keine Nukleolen enthalten, so können wir zunächst feststellen, dass die Protozoen hauptsächlich nur eine Substanz enthalten, und zwar das Nuklein. Diesem Schlusse stellt sich nun sofort der Einwurf entgegen, dass, wenn die Protozoen auch keine sichtbaren Nukleolen enthalten, doch die

Nukleolarsubstanz (Plastin) in den in dem Kernpunkte zusammengeballten Nukleinsubstanzen enthalten sein könnte. Die Richtigkeit oder Unrichtigkeit dieses Einwurfes zu beweisen, war um so schwieriger, als die Kleinheit des Kernes durch histologische (ohne Färbung) und chemische Untersuchungen kaum genauen Aufschluss zu geben gestattet hätte. Wir sind daher zunächst nur auf diejenigen Mittel angewiesen, die es uns ermöglichen, eine Unterscheidung von Nuklein und Plastin herbeizuführen. Diese Möglichkeit ist uns an der Hand von gewissen Färbungen gegeben. Denn wir kennen mehrere Färbungen, welche mit aller Schärfe das Plastin und Nuklein voneinander scheiden und welche uns dadurch instand setzen, zu sagen, ob in dieser Zelle das Plastin (Nukleolarsubstanz) enthalten ist und in jener nicht. Wenn wir daher bei Anwendung dieser bestimmten Färbungen (vergl. vorher) in dem Kerne der Protozoen finden, dass diejenige Substanz, welche in dem Kerne der Körper- und Pflanzenzellen durch ihre Affinität zu diesen bestimmten Farbstoffen sich scharf von dem Nuklein unterscheidet und die wir als Nukleolarsubstanz hier also mit dem Namen „Plastin“ bezeichnen, in dem Kerne der Protozoen nicht vorhanden ist, so kann man wohl das Resultat daraus ziehen, dass der Kern dieser Protisten weder einen Nukleolus noch überhaupt das Plastin, d. h. eine Nukleolarsubstanz, besitzt. Und wenn die Verdichtung des Chromatins (Nukleins) in dem Kerne der Protozoen in einem Punkt (Kernpunkt) die Genauigkeit dieser Färbung schwieriger erscheinen lässt, so gibt uns die Auflösung dieses Kernpunktes bei Beginn der Kernteilung bei einer grossen Anzahl von Protozoen ein sicheres Moment dafür, das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Plastinsubstanz noch genauer feststellen zu können. Ich habe selbst, wie erwähnt, bei einer Anzahl von Protozoen die Methylenblau-Eosinfärbungsmethode angewandt; denn, wie ich schon vorher mitgeteilt habe, gibt gerade die Methylenblau-Eosinfärbungsmethode eine sehr schöne Differenzierung zwischen Nuklein und Plastin, indem die Nukleinsubstanzen rot bis rotviolett und das Plastin blau gefärbt wird. Nun war

freilich bei einzelnen Rhizopoden sowohl, als auch Sporozoen die Behauptung aufgestellt, dass sie in ihrem Kerne eine Plastinsubstanz enthalten sollen, so bei *Actinosphaerium Eichhorni* (R. Hertwig), *Coccidium Schubergi*, *Cyklospora*, *Plasmodium malariae*, *Noctiluca miliaris* (Doflein) u. a. Ich habe mich, wie schon besprochen, der Mühe unterzogen, diese Angaben nachzuprüfen und ich muss auf Grund dieser Differentialfärbungen sagen, dass weder *Actinosphaerium Eichhorni* noch *Coccidium Schubergi* noch *Plasmodium malariae* das Plastin (die Nukleolarsubstanz), in ihrem Kerne enthalten (vergl. meine Abhandlung). Es ist dies auch um so wahrscheinlicher, als, wie ich ebenfalls schon vorher bemerkt habe, einige Autoren, die sich bemüht haben, auf Grund von Differentialfärbungen gleichfalls das Vorhandensein einer Plastinsubstanz bei den Protozoen festzustellen, auch zu einem negativen Resultat gekommen sind, so Scheel bei der *Amoeba proteus*, so Rhode bei *Actinosphaerium* und bei den Ziliaten. Bei letzteren ist es um so auffälliger, als ihre ausserordentliche Grösse ihre Kerne nicht nur zu einer Färbung der Plastinsubstanz (nach Rhode „rot gefärbte Nukleolen“, „nukleinfreie Nukleolen“) als sehr geeignet erscheinen lässt, sondern auch ohne jede Färbung bei dem Vorhandensein eines noch so kleinen Nukleolus oder einer Nukleolarsubstanz (Plastin) zutage treten lassen würde. Die Angabe von Doflein über ein angebliches Vorkommen einer Nukleolarsubstanz (Plastin) in dem Kerne der *Noctiluca*, die um so unwahrscheinlicher erscheint, als die *Noctiluca* dann wohl die einzige Ausnahme machen würde, bedarf noch der Nachprüfung.

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit hat sich Rhode etwas eingehender mit den „Nukleolen“ beschäftigt. Trotz des umfangreichen Materials, das dieser Autor hier beibringt und trotz seiner ausführlichen Auseinandersetzungen über diesen Gegenstand, sind diese Mitteilungen nach meiner Ansicht nicht geeignet, eine Klärung in der Auffassung der Nukleolen beizubringen. Bei der ausführlichen Bearbeitung, die dieser Autor den „Nukleolen“ gewidmet hat, kommt er in seiner Betrachtung zu folgendem Schluss: „Ich halte es für das richtige, alle kugeligen, scharf begrenzten Inhaltskörper des Kernes als Nukleolen zu bezeichnen und diese nach ihrem Nukleingehalte

zu unterscheiden in 1. nukleinfreie Nukleolen, 2. nukleinhaltige Nukleolen“ usf. Mit dieser Bemerkung ist eigentlich nichts neues mitgeteilt, da schon List im Jahre 1897 „Nukleinnukleolen“, „Plastinnukleolen“ und „gemischte Nukleolen“ unterschied. Auffallend ist es ferner, dass Rhode fast ausschliesslich zur Benennung von „Nukleolen“ und „Mikrosomen“ und „Makrosomen“ die Färbungsdifferenzdiente, so dass er schliesslich nur noch von „grünen“ und „roten“ Nukleolen spricht. Die „roten Nukleolen“ sollen nun aus den „grünen“ hervorgehen und zwar durch ein „gemischtfarbiges Stadium“. In der „kugeligen, scharf umrissenen Gestalt soll sogar ein wichtiges Moment liegen, das die „grünen“ Nukleolen den „roten“ gleichstellt und sie den „gleich grünen“ aber sehr verschieden gestalteten, unsicher begrenzten „Makrosomen“ unterscheidet, resp. einen grossen Fortschritt diesen gegenüber bedeutet“.

Aus diesem Wirrwarr herauszukommen und sich auch nur einen einigermaßen klaren Ein- und Überblick in die Verhältnisse der Kernstruktur bzw. der Nukleolen zu schaffen, ist wahrlich ausserordentlich schwierig. Nach meiner Ansicht werden durch solche Mitteilungen die bisherigen, schon so schwierigen Fragen, die Nukleolen betreffend, noch komplizierter und noch unzugänglicher für einen klaren Überblick gestaltet.

Ich habe schon in meiner ersten Abhandlung die Ansicht von List, der „Nukleinnukleolen“, „Plastinnukleolen“ und „gemischte Nukleolen“ unterschied, deswegen nicht für akzeptabel erklärt, weil von anderen wieder „Haupt- und Nebennukleolen“ unterschieden werden, die wieder eine ganz andere Bedeutung haben sollen usf. Dann müsste man in einem und demselben Kern ja ein und dieselben Substanzen total verschieden benennen, denn wie bekannt, pflegt bei Degenerationerscheinungen eines Gewebszellkernes der „Nukleolus“, (d. h. der „echte Nukleolus“) zugrunde zu gehen, während das Chromatin (Nuklein, Mikrosomen und Makrosomen) sich in eine völlig homogene kompakte Masse zusammenballt. Letztere stellt nun einen scharf begrenzten, kugeligen glatten Körper dar. Dieser Körper, der in aufgelöstem, d. h. in seinem eigentlichen Zustande, die Chromatinsubstanz (Mikrosomen

und Makrosomen) repräsentiert, soll nun plötzlich ein „Nukleolus“ getauft werden!

Man sieht an diesem einzigen Beispiel, zu welchen Unmöglichkeiten diese Ansicht führt, dass man unter Nukleolen „alle kugeligen, scharf begrenzten Inhaltskörper“ eines Kernes verstehen soll.

Es muss dem objektiv Urteilenden merkwürdig erscheinen, dass gewisse Autoren eine Vorliebe für den Ausdruck „Nukleolus“ besitzen, sei es, weil er ihnen geläufig ist, sei es, weil sie sich noch immer nicht an den Gedanken gewöhnen können, dass der Nukleolus des Gewebszellkerns ein ganz bestimmter Körper ist, der durch sein Verhalten zu den verschiedensten Reagentien zu charakterisieren ist (E. Zacharias), der einen von der eigentlichen Kernsubstanz (Nuklein) völlig verschiedenen Substanzinhalt (Plastin) besitzt und der schliesslich auch durch mehrere Färbungen sich völlig differenzieren lässt. Vielleicht wird der Umstand, dass einzelne Autoren alle möglichen und unmöglichen Körperchen im Kern als „Nukleolen“ bezeichnen, auch deswegen hervorgerufen, weil ihnen die völlige Verschiedenheit des Protistenkernes und des Gewebszellkernes, die ich nun in einer Reihe von Arbeiten zu beweisen gesucht habe (vgl. auch meine Abhandlung), noch unbekannt sein dürfte. Denn wie sollte es möglich sein, den nur als kompakte Chromatinmasse vorkommenden Kern der Rhizopoden, Mastigophoren und Sporozoen als „Nukleolus“ anzusprechen? Damit würde man ja sagen, dass die Protozoen nichts als „Nukleolen“ besitzen!

Was nun diejenigen Protozoen betrifft, die sich durch eine besondere Kernform auszeichnen, so die Euglenen, die Dinoflagellaten, so zeigen sie die völlig hiermit übereinstimmende Auffälligkeit, dass sie sich auch durch besondere Merkmale ihres Zelleibes von allen anderen Protozoen unterscheiden (die Dinoflagellaten durch ihren Panzer, die Euglenen durch die Fähigkeit, Chromatophoren zu bilden), wodurch sie sich bereits auf eine höhere Entwicklungsstufe stellen; aber auch diese Protozoen besitzen weder einen Nukleolus noch eine Nukleolarsubstanz (Plastin).

Wir sehen also, dass alle Protozoen keine Nukleolarsubstanzen

(Plastin) enthalten, sondern nur als Hauptbestandteil des Kerns das Nuklein. Nun ist es wohl allen, die auf dem Gebiete der Protozoenkunde gearbeitet haben, bekannt, dass der Kern der Protozoen sich ungleich schwieriger darstellen und färben lässt, als der der Metazoen. Diesem Umstande ist es wohl auch zuzuschreiben, dass das genaue Studium und die Entwicklung der verschiedenen tierischen Parasiten grosse Schwierigkeiten bereitet hat, die bei den Malaria-parasiten durch die Mitteilungen über die Anwendung der Methylengrün-Eosinfärbungsmethode bei einfachen Deckglaspräparaten beseitigt wurden. Infolge dieser Färbemethode hat dann auch die Literatur über diese überhaupt im Blut und Gewebsflüssigkeit vorkommenden tierischen Parasiten einen Aufschwung genommen; denn wenn man früher die Nukleinsubstanzen des Kerns von im Blute von Menschen und Säugetieren vorkommenden tierischen Parasiten nicht hat darstellen können, so brachte diese Färbung den Kern der Protozoen deutlich zur Anschauung, so dass ich wohl nicht zu weit gehe, wenn ich sage, dass die Mitteilungen über diese Färbemethode den Anlass zu einer grossen Anzahl tropischer Forschungsreisen gegeben haben, und dass wir ihr vor allem ausserordentlich viel Aufschlüsse über die in den Tropen im Blut und Gewebsflüssigkeit von Menschen und Säugetieren sich findenden einzelligen tierischen Organismen verdanken.

Fragen wir uns nun, was der Grund dieser schwierigen Färbbarkeit des Kernpunktes (Nuklein) der Protozoen im Gegensatz zu dem Kern der Metazoen ist, so ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit, wenn nicht Gewissheit, dass die Nukleinsubstanzen in dem Protozookern verschiedenartig sein müssen von denjenigen der Gewebszellen. Und in der Tat ist auch von einzelnen Autoren hierauf bereits früher hingewiesen (Montgomery u. a.). Welches nun dieser Unterschied der Nukleinsubstanzen im Protozoen- und Metazoenzellkern sein könnte, auseinanderzusetzen, ist nicht die Aufgabe vorliegender Mitteilungen. Es ist wohl anzunehmen, dass ein geringerer Phosphorgehalt diesen Nukleinsubstanzen des Protozookerns zukommt, als dem Gewebszellkern. In jedem Falle resultiert aus diesen Untersuchungen, dass einmal die Plastinsubstanz gänzlich dem

Protozoonkern fehlt und dass zweitens die Nukleinsubstanzen der einfachen Protozoenformen noch eine verschiedenartige chemische Zusammensetzung von denen der Gewebszellen aufweisen (vergl. das vorher bei den Eizellen hierüber Gesagte).

6. Zusammenfassende vergleichende Betrachtung des Kerns bei niederen und höheren Zellen.

Da ich mich in einem solchen Werke, wie das vorliegende, nicht allzu genau, sowohl was die Chemie als die Struktur der Kerne überhaupt betrifft, in Einzelheiten und verschiedenartige Auslegungen derselben verlieren konnte, sondern möglichst den allgemeinen Gesichtspunkt der vergleichenden differentiellen Betrachtung des Gewebszellkerns und des Protozoonkernes im Auge behalten habe — ich hoffe, in späteren Arbeiten auf diese Fragen noch eingehender zurückzukommen (vgl. auch meine früheren Arbeiten) — so möchte ich die Resultate dieses verschiedenartigen Baues des Kerns der Protozoen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Alle Protozoenzellen besitzen in scharfem Kontrast zu den Gewebszellen keinen Nukleolus und keine Nukleolarsubstanz (Plastin).
2. Die Protozoen besitzen kein Kerngerüst analog dem Kerngerüst der Gewebszellen.
3. Die einfachsten Formen der Protozoen (Rhizopoden, Mastigophoren, Sporozoen) haben im Ruhezustande an Stelle des Kerngerüsts der Gewebszelle einen mehr oder weniger runden homogenen kleinen Kernkörper (Kernpunkt). Dieser Kernpunkt wird von dem Kernsaft (Grundsubstanz, Lanthanin) allseitig umgeben, welcher seinerseits durch eine Kernmembran von dem Protoplasma abgegrenzt ist.
4. Die Sporozoen besitzen im Gegensatz zu den anderen Klassen der Protozoen keine nachweisbare Kern-

membran (mit vielleicht geringen Ausnahmen); ihr Kern besteht also im Ruhezustande nur:

- a) aus einem Kernpunkt,
- b) aus einem, diesen Kernpunkt umgebenden Kernsaft, welcher sich jedoch scharf von der protoplasmatischen Substanz der Zelle ohne nachweisbare Kernmembran abhebt.

Bei der Gegenüberstellung des Gewebszellkerns d. h. des höher organisierten Zellkerns und des Protozoenkerns d. h. des niederen Zellkerns ergibt sich also:

A. Der höhere Zellkern besitzt (Zelle des tierischen und pflanzlichen Körpers):

1. eine Kernmembran;
2. ein Kerngerüst;
3. einen oder mehrere Nukleolen.

B. Der niedere Zellkern (bei einzelligen tierischen und pflanzlichen Organismen und Eizellen) zeigt:

1. einen Kernkörper (bei den Eizellen meist mehrere Kernkörper);
2. diesen Kernkörper von dem Kernsaft allseitig umgeben;
3. eine Kernmembran, jedoch nur bei den Eizellen und bei der Mehrzahl der Protozoen (Rhizopoden, Mastigophoren und Ziliaten).

Der niedere Zellkern der Protozoen besitzt nie einen Nukleolus oder eine Nukleolarsubstanz, sondern im Ruhezustande einen Chromatinkörper, der in seiner Nukleinsubstanz eine stoffliche Verschiedenheit darstellt von dem Chromatinkörper der Eizelle und der Chromatinsubstanz des höheren Zellkerns; dieser Chromatinkörper der Protozoen ist von mir als „Kernpunkt“ bezeichnet worden.

Hierbei muss das Vorkommen einer zweifachen Kernart bei den Ziliaten analog ihrer hohen Entwicklungsstufe hervorgehoben werden (Makronukleus und Mikronukleus); auch die parallelfädige (röhren-

artige) Struktur der Dinoflagellaten, wie die stäbchenförmige, chromatinhaltige Anordnung der Euglenen steht vereinzelt unter allen Zellen da.

Die Bezeichnung „Nukleolus“ darf infolge der durch verschiedene Färbemethoden (Methylenblau-Eosinfärbungsmethode) genau festzustellenden Substanz nur auf die im höheren Zellkern sich findenden runden Körperchen angewandt werden.

Auch die Bezeichnung „Nukleolus“ für den Keimfleck der Eizellen muss infolge des hauptsächlich aus Chromatinsubstanz bestehenden Kernkörpers als unrichtig angesehen werden, denn die in dem Kernkörper der Eizelle vorhandene Nukleolarsubstanz, die den geringeren Teil der Eizelle ausmacht, (bei Mollusken, Arachnoiden u. a.) darf bei der Bezeichnung dieser Kernkörper in der Eizelle nicht ausschlaggebend sein. —

Zum Schluss dieses Kapitels sei mir noch ein „Diverticulum“ gestattet. Es schloss sich nämlich bei der Beurteilung der Frage der Verschiedenartigkeit der Kerne von Protozoen und Metazoenzellen der natürliche Gedanke an, auch die anderen bekannten Protisten in bezug auf ihre Kernform zu untersuchen. Die Beantwortung dieser Frage, die ich bereits in früheren Arbeiten erörtert habe, ergab, dass weder Hefezellen noch Bakterien (vorausgesetzt, dass die in letzteren vorhandenen und färbbaren Punkte Kerne sind, Kernpunkte), eine Nukleolarsubstanz (Plastin) besitzen und dass im Ruhezustande dieser Organismen die den Kern darstellende Chromatinsubstanz gleichfalls fast stets in mehr oder minder kompaktem Zustande vorhanden ist.

Es würde zu weit führen, wollte ich noch eine Anzahl spezieller, selbständiger Organismen einer Besprechung unterziehen. So weit die Literatur uns über dieselben Aufschluss gibt, existiert kaum eine Mitteilung über einen einzelligen selbständigen Organismus, sei er tierischer, sei er pflanzlicher Natur, in der nicht das Vorhandensein eines Kernes oder einer kernähnlichen Substanz im Ruhezustande in der Form eines Punktes (Kernpunkt) dargestellt, nachgewiesen ist.

Es ergibt sich also hieraus mit grösster Wahrscheinlichkeit, wenn nicht Gewissheit, dass 1. alle einzelligen selbständigen Organismen weder einen Nukleolus, noch eine Nukleolarsubstanz (Plastin) besitzen, und 2. dass alle einfachen selbständigen Zellformen (seien sie tierischer, seien sie pflanzlicher Natur), die hauptsächlich den Kern ausmachenden Substanzen (die Nukleine) nur in Form eines Klümpchens oder Kügelchens (Kernpunktes) aufweisen. Die frühere Ansicht, dass der „Nukleolus“ ein durchaus selbständiger Körper (Substanz) in dem Bau der Zelle sei, wie der Kern selbst (Leidig), dürfte daher sehr wohl zur Geltung kommen.

Wenn wir daher diese kurze zusammenfassende Beschreibung des Baues des Kernes der Protisten und der tierischen und pflanzlichen Gewebszellen von dem vergleichenden anatomischen Standpunkte aus betrachten, so werden wir mehr und mehr zu der Annahme gedrängt, dass die Zelle, je höher sie organisiert ist und auf einer je höheren Stufe sie steht, auch in der Entwicklung ihres Kernes sich von den tiefer stehenden Organismen auszeichnet. Denn wenn wir in den Bakterien nur kleine, vollständig homogene Punkte (Kernpunkte), die gänzlich eine Struktur vermissen lassen, als Kerne ansprechen, wenn wir ferner finden, dass die Hefezelle einen Kern besitzt, dessen Chromatinsubstanz gleichfalls in mehr oder minder zusammengebaltem Zustande vorkommt, wenn wir schliesslich sehen, dass auch bei den einfachen Formen der Protozoen der wesentlichste Bestandteil des Zellkerns nur durch eine kompakte Chromatinsubstanz (Nuklein, Kernpunkt) dargestellt wird, die hier freilich noch in dem Kernsaft (Grundsubstanz) eingebettet liegt, und dass die ausgebildeteren und bereits höher entwickelten Formen der Protozoen (Trypanosomen, die ganze Klasse der Ziliaten) in ihrem Kerne ein feines Wabengerüst und die Chromatinsubstanz gleichmässig über den ganzen Inhalt verteilt enthalten (Euglenen, Dinoflagellaten besitzen sogar in bestimmter Weise angeordnete Kernfäden), während allen diesen einzelligen selbständigen Organismen ein Nukleolus oder eine Nukleolarsubstanz (Plastin) vollständig fehlt, und wenn wir zu diesem

Bilde uns die entwickelte Kernform der Körper- und Pflanzenzellen d. h. der Zellen eines im Vergleiche zu den bisher genannten Organismen hochorganisierten Zellkörpers vergegenwärtigen, so dürfen wir wohl zu dem Schlusse berechtigt sein, dass der Kern je nach der höher oder niedriger organisierten Zelle auch eine höher oder niedriger organisierte Struktur und Form hat. Seine vollste Entwicklung erreicht der Kern erst bei der Zelle eines Gewebes; dies sehen wir am besten, wenn wir den Kern einer Gewebszelle noch dem Kerne derjenigen Zelle gegenüberstellen, aus der er in seinem ersten Ursprunge entstanden ist, nämlich der Eizelle; denn auch der Kern der Eizelle, die im Verhältnis zu den Gewebszellen selbst in ihrer Entwicklung (nicht Bedeutung!) noch auf einer tieferen Stufe steht, und die, wenn ich so sagen darf, doch als die unterste Zelle von allen denjenigen Zellen, die in einem Körper vorkommen, zu betrachten ist, zeigt — auch die Eizelle besitzt die grösste Selbständigkeit als Einzelzelle und ist mit einer Protozoenzelle infolge der „Einheitlichkeit“ ihres Organismus am meisten zu vergleichen — gleichfalls in seiner äusseren Form einen ähnlichen Bau, wie der typische Kern der Protisten, indem er die eigentliche Kernsubstanz (Chromatinsubstanz, Nuklein) in einem kompakten Zustande enthält, sei es, dass ein oder mehrere Kernkörper vorhanden sind (Keimflecke), während der Kernsaft (Grundsubstanz) diesen oder diese Kernkörper allseitig umgibt.

Da es nicht die Aufgabe des Vorliegenden sein sollte, die verschiedenartige Zusammensetzung der Nukleinsubstanzen des Zellkernes des tierischen Körpers gegenüber der Zusammensetzung der Nukleinsubstanzen der Protozoen (Labbé, Doflein, List, Montgomery u. a.) zu betrachten — es ist wohl ohne weiteres klar, dass die den Chromatinkörper der Eizellen und Gewebszellen ausmachenden Nukleinsubstanzen unter sich sowohl wie auch von den in dem Kernpunkte der Protozoen enthaltenen Chromatinsubstanzen verschiedenartig sind, wenn sie alle auch den Nukleinen angehören (vergleiche das vorher hierüber Gesagte) —, so möchte ich mich an dieser Stelle damit begnügen, darauf hingewiesen zu haben, dass gerade infolge der höheren Organisation einer Zelle

der wesentlichste Bestandteil einer Zelle, der Kern, gleichfalls je nach der Stufe, welche der betreffende Organismus in seiner Entwicklung einnimmt, eine höhere oder niedere Entwicklung in seiner Form und in seinem Bau darstellt. Und wenn ich somit feststellen konnte, dass bei den auf der niedrigsten Stufe stehenden Organismen, allen einzelligen selbständigen Organismen, im Gegensatz zu den höheren Zellformen ein Nukleolus oder eine Nukleolarsubstanz völlig fehlt und dass die den Kern bestimmenden Substanzen (Nukleine) bei den einfachen Zellformen im Ruhezustande zumeist nur in einem Körper zusammengeballt und nur als rundes, kompaktes Klümpchen (Kernpunkt), d. h. gleichfalls nur in einfachster Form vorkommen, während der hochorganisierte Gewebszellkern eine sichere und absolute Kernstruktur im Ruhezustande aufweist, so dürfte diese Tatsache des einfacheren und komplizierteren Baues des Kernes, der dem niedrig oder höher entwickelten Bau der Zelle selbst entspricht, mit unserer Ansicht, dass der Kern das Fundament alles Lebens ist und dass hauptsächlich an ihn die wichtigsten Daseinserscheinungen jedes Organismus gebunden sind, völlig übereinstimmen.

B. Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger.

1. Allgemeines.

Von den vier Klassen der Protozoen treffen wir in jeder Klasse sowohl Parasiten als auch Krankheitserreger. Denn wenn auch unter den Rhizopoden die *Amoeba coli* Loesch nicht als die eigentliche Ursache der tropischen (subtropischen) Form der Dysenterie auf Grund verschiedener Untersuchungen in jüngster Zeit hingestellt wird, so haben wir doch in der *Plasmodiophora brassicae*, deren vegetativer Zustand zu sehr den Amöben gleicht, als dass man sie von der Zugehörigkeit zu diesen Rhizopoden ausschliessen dürfte, einen eigentlichen Krankheitserreger. Neuerdings freilich sucht man sogar zu bestreiten, dass die *Plasmodiophora* überhaupt ein Myxomycet sei!

Die Mastigophoren zeigen eine grössere Anzahl von Parasiten, als eigentlicher Krankheitserreger. So hält sich eine grosse Anzahl verschiedenartiger Gattungen der Monaden im Darm der Tiere und Menschen auf, ohne besonderen Schaden anzurichten; auch sonst zeigen die so zahlreich überall vorkommenden Flagellaten wenig Tendenz, Krankheiten zu verursachen, wenn sie auch in den Tropen vereinzelt Darmstörungen hervorrufen und wenn selbst die bei der Schleie, der Regenbogenforelle, den Goldfischen und beim Karpfen auftretenden Costienkrankheit, hervorgerufen durch *Costia necatrix*, ohne therapeutische Massnahmen zu einem tödlichen Ausgang führen kann; doch hat sich diese Klasse der Protozoen neuerdings zu einer ausserordentlich gefährlichen Gruppe von Krankheitserregern zu erkennen gegeben, da eine grosse Anzahl von tropischen Fiebererkrankungen durch die Trypanosomen hervorgerufen werden; die Surrakrankheiten, die Tsetsefliegen-seuche, die Schlafkrankheit, und andere schwere Krankheits-

formen haben die zu der Gruppe der Trypanosomen gehörenden einzelligen tierischen Organismen zur Ursache. Wird auch wahrscheinlich diesen Parasiten eine zu bedeutende Rolle bei fast allen tropischen Krankheiten plötzlich zugewiesen, so ist es doch fraglos, dass sie den Tod einer grossen Anzahl von in den Tropen wohnender Menschen verursachen. Aber trotz dieser schweren Krankheitserscheinungen, die eine Anzahl dieser einzelligen tierischen Organismen in den tropischen Gegenden hervorrufen, haben sie doch das Furchtbare und Schreckliche für uns Europäer nicht an sich, wie die zum Reiche der Bakteriologie gehörigen Lebewesen. Denn wir kennen in Europa bisher keine Trypanosomen, die als gefährliche Feinde von Menschen und Tieren selbst bei ihrem zahlreichen Vorkommen im Blute von Ratten und anderer Tiere zu betrachten sind.

Die Sporozoen sind sämtlich Parasiten; ein grosser Teil von ihnen Krankheitserreger. Die Malariaerkrankungen (Haemosporidien), die Darmkrankheiten (beim Maulwurf und Kaninchen, Coccidien), die Pockenkrankheit der Karpfen (*Myxobolus cyprini*), die Barben-seuche (*Myxobolus pfeifferi*), die Seidenraupenkrankheit (*Nosema bombycis*) zeigen, dass die Sporozoen vielfach die Ursache von Krankheiten sein können.

Auch die Ziliaten weisen eine Anzahl Parasiten auf. Ja, man kann von ihnen sogar einige Vertreter als Krankheitserreger bezeichnen, da die von ihnen befallenen Tiere oft zugrunde gehen (Forellen durch *Ichthyophthirius* und *Cychochaeta*, Karpfen und Goldfische durch *Chilodon cyprini*).

Im grossen und ganzen kann man jedoch sagen, dass, abgesehen von der *Plasmodiophora*, wenn man diese unter die Rhizopoden rechnet, und der *Amoeba coli* Loesch (Rhizopoden) sofern man sie als Erreger der Dysenterie bezeichnen will, trotz der so gefährlichen ganzen Gattung der Trypanosomen (Mastigophoren) und noch mit Ausschluss der bei Forellen und Karpfen sich vorfindenden Ziliaten unter den Sporozoen, die auch infolge ihrer Entwicklung und ihres Baues sich besonders gut dem tierischen Körper anzupassen vermögen, die hauptsächlichsten Krankheitserreger zu finden sind.

Nun ist es wohl auffällig, dass trotz der so zahlreichen parasitierenden Protozoen das Interesse an diesen einzelligen tierischen Organismen doch nicht ein solches geworden ist, wie sie es nach den vorliegenden Mitteilungen verdienen. Lag dies vielleicht einerseits daran, dass die Vertreter der Bakteriologie die Aufmerksamkeit allgemein in Anspruch nahmen, so muss man doch andererseits die geringe Beschäftigung, die im Verhältnis zu den Bakterien der Protozoenkunde in medizinisch wissenschaftlichen Kreisen — trotz aller neuen Forschungen auf dem Gebiete der tropischen Krankheiten — geschenkt wird, dem Umstande zurechnen, dass wir bisher in den europäischen Ländern, wenn ich die wenigen von Malaria heimgesuchten Gegenden Europas ausnehme, kaum irgend einen einzelligen tierischen Parasiten kannten, der irgend welche schwere Krankheitserscheinungen der Menschen und Säugetiere hervorgerufen hätte.

Denn nicht nur die Trypanosomen, d. h. die zu der Klasse der Flagellaten zu rechnenden tierischen Organismen haben uns in Europa bisher keinen besonderen Schrecken eingeflösst, sondern überhaupt hatte der Einheimische in unseren europäischen Ländern wohl kaum die einzelligen tierischen Organismen als besondere und den Tod verursachende Krankheitserreger zu befürchten. Denn auch die *Amöba coli* Lösch, falls sie als die eigentliche Ursache der tropischen (subtropischen) Form der Dysenterie zu betrachten ist, kommt doch vorzugsweise nur in den Tropen vor, und alle in dem Darm von Tieren und Menschen gefundenen verschiedenartigen Gattungen der Monaden kann man nicht gerade zu irgend welchen furchtbaren Krankheitserregern von Menschen und Säugetieren rechnen. Es dürfte daher das Reich der Protozoenkunde einen wirklich gefährlichen Krankheitserreger für den europäischen Kontinent, wenn ich die wenigen Gegenden von Malaria ausnehme, bisher kaum für Menschen und Säugetiere aufweisen. Überhaupt sind es meist nur einzelne niedere Klassen des Tierreichs, so die Fische u. a., welche auch bei uns in Europa der Invasion von einzelligen tierischen Organismen und zwar von Sporozoen, freilich oft in grossen Scharen zum Opfer fallen.

Denn wissen wir nämlich, dass die dritte Klasse der Protozoen,



die Sporozoen, die ja nur als Parasiten vorkommen, hauptsächlich in Europa ihren Parasitismus bei den im Wasser vorkommenden Tieren treiben, so haben uns sogar ganze Epidemien, die in einzelnen Seen und Gewässern unter den Fischen ausgebrochen sind, gezeigt, dass die Sporozoen auch ausserordentlich gefährliche Krankheitserreger bei uns werden können. Aber trotz dieses Erkenntnisses herrscht bis heute wohl der allgemeine Glaube, dass die Protozoen bei Menschen und Säugetieren in unseren heimischen Ländern keine besonderen, den Tod verursachenden und gefährlichen Krankheitserscheinungen hervorrufen, und dass sie bei eventuellem Vorkommen in Menschen und Säugetieren mehr als eine zufällige Erscheinung zu betrachten sind.

Wenn ich nun in der Lage bin, hier zu zeigen, dass gerade diejenigen Krankheitsformen bei Menschen und Säugetieren, die mit als die schwersten und infolge des Rätsels, das ihre Ursache in sich barg, auch als die schreckenerregendsten zu bezeichnen sind, die echten Geschwülste durch Parasiten hervorgerufen werden, die dem Reiche der Protozoenkunde angehören, so dürfte es infolge des Interesses, das man nunmehr diesem Reiche zuwenden wird, wohl angebracht sein, an dieser Stelle noch einiges über die Art ihres bisher bekannten Vorkommens mitzuteilen, sowie noch auf diejenige Gruppe der Protozoen, in welche die neu gefundenen Parasiten einzureihen sind, etwas näher einzugehen.

Wir wissen bereits, dass im allgemeinen die einzelligen tierischen Parasiten in durchaus verschiedenartiger Weise im Körper derjenigen Wirte, in denen sie parasitieren, vorkommen können. Die sich im Blute findenden Trypanosomen und Haemosporidien zeigen ja einen völlig verschiedenen Aufenthaltsort, z. B. von den in den Körperhöhlen schmarotzenden Protozoen u. a. Wollte man die einzelligen Parasiten je nach der Art ihres Vorkommens im tierischen Körper einteilen, so würde sich wohl folgende Aufstellung ergeben:

1. Blutparasiten,

- a) Trypanosomen (Krankheitserreger),
- b) Haemosporidien (Krankheitserreger),
- c) Serumsporidien.

2. Parasiten der Körperhöhlen (freien oder mit Flüssigkeit angefüllten)

- a) Darmparasiten (*Amöba coli* Lösch, Coccidien u. a.),
- b) die Parasiten der Gallenblase, Samenblase u. a.,
- c) die in Körperhöhlen vorkommenden, sehr entwickelten Zellformen der Myxosporidien
- d) die in neuerer Zeit in der Cerebrospinalflüssigkeit gefundenen Trypanosomen u. a.

3. Gewebsparasiten,

- a) Parasiten, die im ganzen tierischen Körper, d. h. in vielen bzw. in allen Geweben des tierischen Körpers vorkommen können (z. B. *Nosema bombycis*),
- b) Parasiten, die in speziellen Gewebsarten und Organen sich finden
 - im Muskelgewebe (*Sarcosporidien*),
 - im Nervengewebe (*Nosema lophii*),
 - in der Niere (*Myxobolus cyprini*),
 - in der Leber u. a.

Hierzu kommt, dass wir auch Parasiten kennen, die sich vorzugsweise in zwei oder drei bestimmten Organen finden, so die Coccidien im Darm und in der Leber des Kaninchens usw.

Auch wissen wir, dass die Myxosporidien in Körperhöhlen in einem ganz anderen Stadium (in dem von hoch entwickelten Zellen, mit Bewegungen) angetroffen werden, wie in dem eigentlichen Gewebe desselben Tieres.

Schliesslich ist noch zu berücksichtigen, dass die Darmparasiten, die sich zumeist in dem Darmlumen aufhalten, auch in das Epithel des Darms eindringen und dadurch zu Krankheitserregern werden können (z. B. *Coccidium cuniculi*, *Cyclospora caryolytica*, bisweilen nur als sekundäre Erscheinung, z. B. *Amöba coli* Lösch?).

Doch werden wir uns im allgemeinen an die obige Einteilung halten können, wenn wir die Krankheitserreger in bezug auf die Art ihres Vorkommens und die Wirkung auf den tierischen Körper genauer studieren wollen.

Ich habe hauptsächlich die verschiedenen Arten dieses Vor-

kommens der einzelligen tierischen Parasiten und Krankheitserreger hier schematisch dargestellt, um zu zeigen, dass wir eine Anzahl Protozoen besitzen — und dies ist für die Ursache der Geschwülste der Menschen und Säugetiere von besonderer Bedeutung —, die das Gewebe des tierischen Körpers befallen (worauf ich noch besonders zurückkommen werde) und in ihm Krankheitserscheinungen hervorrufen, zweitens, um darauf hinzuweisen, dass wir einzellige tierische Organismen kennen, die nur ganz spezielle Gewebsarten befallen und nur in ihnen ihre Lebensweise und ihre Lebensfunktion ausüben können. Die Gewebsarten, welche von solchen Protozoen (*Nosema lophii*, *Myxobolus cyprini*, *Sarcosporidium* u. a.) heimgesucht werden, müssen wohl in ganz besonderer Weise der Lebensweise dieser einzelligen tierischen Organismen angepasst sein (vgl. auch meine erste Abhandlung).

2. Die Sporozoen.

Wenn ich mich nun nach diesen kurzen allgemeinen Bemerkungen über die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger den Sporozoen noch etwas eingehender zuwende, so nehmen dieselben ja einerseits das Hauptinteresse der parasitierenden Protozoen an sich in Anspruch, anderseits aber — und das ist wohl für unsere Betrachtungen der wichtigste Faktor — habe ich dieser Klasse der Protozoen die Erreger der Geschwülste wegen ihres Baues und ihrer Entwicklung zugeteilt.

Während die beiden ersten Klassen der Protozoen, die Rhizopoden und Flagellaten, nach ihren Bewegungserscheinungen, die ersteren durch die teils gröberen, teils feineren Ausläufer ihres Protoplasmas, die letzteren durch ihre Geisseln, sowohl ihre Klassifizierung als auch ihre Benennung erhalten haben (in gleicher Weise, wie es auch bei der vierten Klasse der Protozoen, den Ziliaten, der Fall ist), sind die Sporozoen infolge der abweichenden Art und Weise ihrer Vermehrung zu einer Klasse vereinigt worden.

Die Vermehrung der Sporozoen erfolgt bekanntlich durch die Bildung der Sporen, welche in verschiedener Weise eintreten kann,

die aber immer für einen Vertreter dieser Klasse das eigentliche Charakteristikum ist.

Soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen, sind alle Sporozoen Parasiten; bei vielen kennen wir heute genau ihre Fortpflanzung, die sowohl auf ungeschlechtlichem und geschlechtlichem Wege zustande kommt. Wir wissen auch, dass einige dieser Parasiten zu einer Vermehrung ihren Wirt wechseln müssen, während andere nur in einem Wirt ihre Nachkommenschaft erzeugen; die Bildung von Sporen ist in beiden Fällen das Wesentliche.

Während man früher nun seine Aufmerksamkeit mehr den anderen drei Klassen der Protozoen zuwandte, hat man neuerdings begonnen, die einzelnen Vertreter der Sporozoen eingehend zu erforschen. Auf Grund dieser neueren Forschung ist auch eine Einteilung der Sporozoen geschaffen, die ihrer Entwicklung zugrunde liegen soll. Da ich auf die Entwicklung der Sporozoen noch in einem eigenen Abschnitt zu sprechen komme, so soll hier nur die systematische Einteilung als solche angegeben werden.

Nach dieser Einteilung unterscheidet man bei den Sporozoen zwei Hauptgruppen, die ihrerseits wiederum folgende Unterordnungen besitzen:

I. Gruppe:

- a) Coccidiomorpha (Doflein),
Coccidia (Leuckard),
Haemosporidia (Danilewsky),
- β) Gregarinida (Schneider),
Eugregarinaria (Doflein),
Amoebosporidia (Schneider),

II. Gruppe:

- a) Cnidosporidia (Doflein),
Myxosporidia (Bütschli),
Microsporidia (Balbiani),
- β) Sarcosporidia (Balbiani).

Die zu der ersten Gruppe gehörenden Sporozoen sind als „Telosporidien“, die zu der zweiten Gruppe als „Neosporidien“ bezeichnet worden und zwar deswegen, weil die „Telosporidien“ nur „am Ende

ihrer vegetativen Periode sich fortpflanzen“, während die „Neosporidien“ „während der ganzen Dauer ihres Lebens Keimlinge hervorbringen“ sollen. Dass auf Grund einer solchen Anschauung diese Einteilung in „Telosporidien“ und „Neosporidien“ nicht gut möglich ist, werde ich in späteren Mitteilungen zeigen. Eine weitere Erörterung hierüber würde mich an dieser Stelle von meiner eigentlichen Aufgabe zu sehr ablenken; nur das sei noch zur Erklärung zugefügt, dass wir von einer sehr grossen Anzahl solcher Sporozoen, die nach voriger Auffassung zu den „Neosporidien“ gerechnet werden würden, so vieler Myxosporidien, Mikrosporidien und Sarcosporidien noch weit entfernt sind von einer genauen Kenntnis ihrer Sporulationsformen bezw. von der Art ihrer Entwicklung überhaupt, so dass es nicht gut angeht, vorläufig anzunehmen, dass sie „während der ganzen Dauer ihres Lebens in Keimlinge zerfallen“. Vielmehr ist es meine Überzeugung, die ich besonders noch durch das genaue Studium der Erreger der Geschwülste gewonnen habe, dass auch viele Mikrosporidien, Myxosporidien u. a. erst am Ende ihres vegetativen Daseins sporulieren, so dass also auf Grund der vorigen Unterscheidung diese Gruppen nicht gesondert werden können, sondern dass sie nur, wie ich glaube, auf Grund der Art ihrer Fortpflanzung, und zwar, worauf ich noch zurückkomme, ob die letztere eine geschlechtliche oder eine ungeschlechtliche ist, zu trennen sind.

a) Bau der Sporozoen.

Wenden wir uns nun dem Bau der Sporozoen genauer zu, so haben wir bei der Beschreibung des Kernes der einzelligen tierischen Organismen gesehen, dass die Kernform der Sporozoen im Ruhezustande besteht:

1. aus einem Kernpunkt,
2. aus einem dem Kernpunkt umgebenen Kernsaft.

Eine Kernmembran besitzen die Sporozoen im Gegensatz zu den übrigen einzelligen Tieren, wie zu allen Gewebszellen, nicht. Der Bau der gesamten Sporozoenzellen verhält sich nun auch analog dem Vorkommen der Sporozoen als Parasiten; denn infolge der An-

passung an den Aufenthaltsort im Wirtstiere können die Sporozoenzellen der Parasiten und Krankheitserreger einen sehr mannigfaltigen Bau darbieten. Es würde wohl zu weit führen, wollte ich alle diese verschiedenen Formen, die die einzelnen Krankheitserreger im Wirtstiere zeigen und annehmen können, an dieser Stelle eingehend besprechen; denn so einfach die Form einzelner Sporozoen sich in denjenigen Zellen darbietet, wie wir sie meist antreffen, z. B. der Haemosporidienzellen in den roten Blutkörperchen, der Coccidienzellen in den Darmepithelien und ähnlicher, so schwierig ist es oft, ein richtiges Verständnis für die Formen anderer Parasitenzellen im Gewebe des tierischen Körpers zu gewinnen; und diejenigen Parasitenformen, welche die meisten Schwierigkeiten hierbei bieten, sind für uns von grösstem Interesse, nämlich diejenigen, die sich im Gewebe finden, ohne sehr auffallende Eigenschaften darzubieten. Und nur durch Übereinstimmung gewisser Merkmale in ihrem Bau kann man sie vielfach unterscheiden und erkennen. Denn gerade diese Gruppe der Sporozoen kann einen ausserordentlich verschiedenartigen Bau ihrer Zellen aufweisen.

Treffen wir sie nämlich in Organen, die mit Flüssigkeit gefüllt oder hohl sind, so zeigen sie eine bedeutend höhere Entwicklungsstufe, als ihre im Gewebe vorkommenden Formen. Sie bewegen sich, besitzen verschiedenartige Pseudopodien und auch eine erhebliche Grösse.

2. Sieht man sie jedoch im Gewebe, so unterscheidet man:

- a) Cystenformen,
- b) Formen der „diffusen Infiltration“,
- c) Formen der Zellinfektion.

Als Cystenformen werden solche beschrieben, deren Inhalt von konzentrisch geschichteten Kreisen umgeben sind (ähnlich den Coccidien?); ob diese konzentrischen Kreise vom Bindegewebe des Wirtes oder den Parasiten selbst gebildet werden, mag dahingestellt sein. In diesen Cysten soll dann der Beginn der Sporulation vor sich gehen.

Als diffuse Infiltration findet man denjenigen Zustand,

in welchem zwischen den Zellen des Gewebes Parasiten in kleinerer oder grösserer Anzahl gefunden werden.

Die Zellinfektion ist bei einer Anzahl von Sporozoen die eigentliche Form des Parasitismus. Man findet hier meist kleine Formen des Parasiten.

Ich möchte dieser kleinen Form der Parasiten in und zwischen den Zellen eine ausführlichere Betrachtung widmen, weil sie gerade für uns von besonderer Wichtigkeit sein dürfte. Es sind nämlich diese kleinen Formen der Zellparasiten der Sporozoen so dargestellt worden, als ob das, was bei ihnen sichtbar ist, nur den Kern der Parasiten darstellt, und das Plasma der Parasiten mit der Wirtszelle sich vermischt hat, oder aber für das mikroskopische Auge nicht sichtbar ist. Man hat dann diese Parasiten z. B. mit dem Kern von anderen Protozoen (Myxomyceten) verglichen, obgleich letztere als Protozoen nicht das Geringste mit solchen Sporozoen zu tun haben.

Diese kleinen Zellparasiten der Sporozoen umgeben sich, wie das aus eigenen Beobachtungen wie allen vergleichenden Mitteilungen von mir mit Sicherheit festgestellt werden kann, mit einer Membran innerhalb der Zellen und des Gewebes ihres Wirtes.

Dann besteht ihr Bau aus:

- a) einem Kern, der sich zusammensetzt aus:
 - α) einem Kernpunkt (Chromatin),
 - β) einem diesen Kernpunkt umgebenden Kernsaft,
- b) dem geringen Plasma, das diesen Kern umgibt,
- c) einer Membran, welche dieses ganze Gebilde umschliesst.

Das Protoplasma dieser Gebilde ist wegen seiner geringen Grösse oft wenig darstellbar (vergl. die kleinen Formen der Malariaparasiten), so dass meist nur der Kernpunkt ins Auge fällt. Auf diese Weise vergleicht man die jungen Parasiten mit einem grossen Kern anderer Protozoen und glaubt nun, während das Protoplasma der fast immer mehrkernigen Myxomyceten z. B. deutlich dargestellt werden kann, dass das Protoplasma dieser Sporozoenformen nicht darzustellen ist. Die Kerne dieser

kleinen tierischen Parasiten haben nun insofern mit den übrigen Protozoen einen gemeinsamen Bau, als derselbe bei ihnen aus einem Kernpunkt und aus der diesen Kernpunkt umgebenden Zone besteht. Während jedoch sonst bei den Protozoen der Kernsaft durch eine Kernmembran von dem Protoplasma getrennt ist, haben diese Parasiten ebensowenig, wie andere Sporozoen (Coccidien, Malariaparasiten, Amöbosporidien u. a.) eine Kernmembran; ihr Protoplasma grenzt vielmehr direkt an den, den Kernpunkt umgebenden Kernsaft. Da dieses Protoplasma bei diesen Zellparasiten oft jedoch sehr gering ist und dann von der Wirtszelle durch eine Membran abgegrenzt ist, so glaubte man, dass diese den ganzen Parasiten einschliessende Zellmembran seine Kernmembran wäre und verglich auf Grund dieser Vorstellung den Kern der Myxomycethen z. B. mit dieser ganzen Zelle, indem man sich ein noch dazugehöriges, ausserhalb der Zellmembran (angeblichen Kernmembran!) gelegenes Protoplasma, das aber gar nicht vorhanden ist, hinzudenkt. Auf diese Weise ist eine ausserordentliche Verwirrung eingetreten! Diese Verwirrung ist um so auffälliger, als Doflein, der selbst diesem Irrtum anheimgefallen ist, bereits die Kerne der Myxosporidien in ihrem ausgewachsenen, freien Zustande in richtiger Erkenntnis genau beschrieben hat, woraus doch auch auf analoge Verhältnisse bei allen kleinen Myxosporidienformen u. a., wie wir sie in den Zellen antreffen, hätte geschlossen werden können.

Doflein beschreibt nämlich die Kerne der Myxosporidien in ihrem ausgewachsenen Zustande mit folgenden Worten:

„Die Kerne liegen meist in grosser Anzahl im Entoplasma zerstreut, ihrer Gestalt nach sind sie kugelig, das Chromatin meist in einem zentralen Klumpen und peripheren Granulen angeordnet. Fast immer jedoch war die Hauptmenge des Chromatins in einer grossen zentralen Kugel angeordnet, also einem Gebilde, welches man in der Regel als chromatischen Nukleolus bezeichnet.“

Es dürfte demnach der Bau des Kerns der Myxosporidien, z. B. wie wir sie im Gewebe als Zellparasiten antreffen, genau der Form der Kerne der ausgewachsenen, mit Pseudopodien versehenen Myxosporidien, wie sie in Hohlräumen usw. zu finden sind, entsprechen.

Die Umgrenzung dieser Kerne der Zellparasiten mit einem geringen Plasma und die Abschliessung des Protoplasmas durch eine Membran (Zellmembran) dürfte daher ebensowenig Veranlassung zu einem Vergleich mit den Kernen der Myxomycethen geben, wie etwa mit Amöben oder Mastigophoren; denn die Kernform ist bei allen diesen Protozoen dieselbe. Nur der Unterschied besteht, dass die Sporozoen im allgemeinen keine Kernmembran besitzen!

Nun wissen wir freilich, dass die Kerne der Gewebszellen — ich komme noch bei der Besprechung des Baues der Erreger der Geschwülste darauf ausführlich zurück — bei allen möglichen degenerativen Prozessen sich sehr zu verändern vermögen; sie verlieren ihren Nukleolus, ihre Chromatinsubstanz ballt sich ferner vielfach zusammen, so dass vielleicht manchem Mikroskopiker das Erkennen der vorher beschriebenen Sporozoenzellen im Gewebe dadurch erschwert wird.

Das Erkennen solcher Parasitenzellen durch den Bau und die Form ihres Kernes im Gewebe wird jedoch erleichtert, wenn wir, wie das bei der grossen Mehrzahl der Sporozoen der Fall ist, diese Parasiten in Unmassen finden, zweitens, wenn, wie wir das bei den Myxosporidien finden, noch die höher organisierten Zellformen in Körperhöhlen anzutreffen sind, deren tierische Natur wohl ohne allen Zweifel sofort festgestellt werden kann; und dann drittens, wenn die Sporulationsformen in so bekannten und so zahlreichen Arten auftreten, dass selbst auch einem minder geübten Mikroskopiker die so beschaffenen Sporenformen als besondere Zellformationen auffallen würden. Wir können uns aber wohl Fälle denken, die der Untersuchung weniger zugänglich sind, Fälle, wo solche Parasitenformen nicht so zahlreich auftreten, wo durch eine bedeutende Wucherung des Gewebes des Wirtes letzteres so umfangreich wird, dass man die Parasiten an einigen Stellen garnicht, an anderen vereinzelt, an anderen vielleicht zahlreicher findet. Dazu kommt der Faktor, dass verschiedene Zellformen der Sporozoen, so bei der Sporulation, sich nur sehr schwer färben und darstellen lassen. Und wenn schliesslich noch dem Umstand Rechnung getragen wird, dass die Form des Vorkommens der Sporozoen im Gewebe

eine so verschiedenartige ist, und dass gerade diejenigen Zellparasiten (Gewebsparasiten), die am leichtesten zu Verwechslungen Anlass geben könnten, vorwiegend als kleine Zellparasiten zu finden sind, während die unschwer und sofort den tierischen Charakter offenbarenden (in den Hohlräumen sich findenden) höheren Zellformen bei vielen Sporozoen überhaupt nicht vorkommen, so dürfte das Urteil über gewisse Zellformationen als Parasiten in jedem Falle doch nur denjenigen zukommen, die sich sowohl auf diesem Gebiet der Protozoen- bzw. Sporozoenkunde, als auch auf dem Gebiete der Zelle des Gewebes und dessen Veränderung eine so genügende Kenntnis erworben haben, dass sie eine Zellform von der anderen mit Sicherheit zu unterscheiden imstande sind.

Diese Unterscheidung ist aber nur möglich auf Grund gewisser Merkmale zu führen, und daher scheinen mir die Ansichten der Anhänger der parasitären Ätiologie der Geschwülste, die auf Grund der bisherigen Vorstellungen über den Bau verschiedener Organismen alle möglichen und unmöglichen Zellformationen in oder ausserhalb des Gewebes für Protozoen oder Hefezellen erklärt haben, in der gesamten Literatur dieses Gebietes ebenso wenig irgend einen Befund zu begründen, wie die Meinungen derjenigen, die Bakterien in ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von irgend welchen echten Geschwülsten gebracht haben.

Bevor ich jedoch diese Bemerkungen, die zu dem eigentlichen Inhalte dieses Werkes überleiten, weiter ausführe, muss ich noch auf die Entwicklung und die Lebensweise bzw. die Wirkung der Sporozoen als Parasiten etwas eingehen, da ich nach dem ersten Auffinden der Erreger der Geschwülste in dem Gewebe der Krebsgeschwülste gerade durch die allgemeine Betrachtung der Entwicklung der Sporozoen einen Anhalt zur weiteren Erforschung der neu gefundenen Parasiten und dadurch zu der Lösung der ganzen Frage gewann.

b) Die Entwicklung der Sporozoen.

So gross das Reich der Sporozoen, seien sie Parasiten, seien sie Krankheitserreger, ist und in so vielseitiger Gestalt sie auch vor-

kommen, so haben sie doch im allgemeinen in ihrer Entwicklung ein Charakteristikum gemeinsam. Sie zeigen nämlich alle zweierlei verschiedenartige, völlig voneinander getrennt verlaufende Entwicklungsformen, und zwar kann man die eine Art der Entwicklung mit dem Namen der einfachen (Doflein) oder multiplen Teilung und Vermehrung bezeichnen, während die zweite Entwicklungsform in der Sporenbildung besteht.

Die einfache Teilung und Vermehrung der Parasiten erfolgt stets in dem eigentlichen Wirtsorganismus und findet durch sie die Autoinfektion des Wirtes statt, weshalb ihr auch der Name der multiplikativen Fortpflanzung gegeben ist.

Die zweite Art der Vermehrung besteht nun in der Sporenbildung, welche vor allem dazu dient, stets neue Infektionen zu ermöglichen. Diese Art der Entwicklung der Sporenbildung ist von besonderer Wichtigkeit für diejenigen einzelligen tierischen Parasiten (Sporozoen), welche zugleich Krankheitserreger sind; denn an die Bedingungen, unter denen diese Sporenbildung verläuft, knüpft sich für das gesunde Individuum der Modus der Infektion durch einen solchen Parasiten.

Während nämlich die im eigentlichen Wirtstier verlaufende Entwicklung und Vermehrung der Sporozoen, die wir also die multiplikative nennen wollen, mit der Lebensweise des Wirtstieres sowohl, als des Parasiten selbst infolge seines Aufenthaltes in dem Wirt mehr oder minder verknüpft ist, zeigt die Vermehrung der Sporenbildung dieser interessanten Gruppe von Protozoen, einen, wenn ich so sagen darf, selbständigen Charakter.

Nun wissen wir, dass die Entwicklung der Sporenbildung der Sporozoen sich durchaus nicht in gleicher und gesetzmässiger Weise abspielt; im Gegenteil stellt sie derartige Varietäten dar, dass es kaum anginge, auch nur ein einigermaßen übersichtliches Bild über die Art der Sporenbildung bei allen Sporozoen zu geben, das in den Rahmen dieser Mitteilungen sich einfügen lassen würde. Aber dennoch sehen wir zwei Hauptmerkmale bei der Sporenbildung der Sporozoen auftreten, die sich derartig scharf voneinander unterscheiden lassen, dass im allgemeinen die erste Gruppe der Sporozoen

einen völlig anderen Charakter bei der Art ihrer Sporenbildung zur Schau trägt, als die der zweiten Gruppe angehörenden Parasiten (vgl. vorher die Einteilung). Die zu der ersten Gruppe gehörenden Sporozoen (die Haemosporidien, Coccidien und Gregarinen) zeigen nämlich die interessante Tatsache, dass ihrer Sporenbildung eine Vereinigung zweier Individuen vorangeht, d. h. dass sie eine geschlechtliche Fortpflanzung besitzen. Diese geschlechtliche Fortpflanzung kann eine verschiedene sein, sie kann darin bestehen, dass zwei gleichartige Individuen (z. B. bei Gregarinen) miteinander verschmelzen (Isogamie), sie kann dadurch sich dokumentieren, dass eine Vereinigung geschlechtlich verschiedenartiger Individuen (Anisogamie) eintritt (z. B. bei Malariaparasiten, Coccidien), und sie kann schliesslich nur darauf beruhen, dass ein einfacher „Austausch“ von Kernen zweier Individuen stattfindet.

Zeigen also diese Sporozoen vorwiegend bei ihrer Sporenbildung eine geschlechtliche Fortpflanzung einmal in der Verschmelzung gleichartiger Individuen (Gregarinen) und zweitens in der Vereinigung ungleichartiger Individuen (Malariaparasiten, Coccidien), so fehlt bei den anderen Gruppen der Sporozoen im allgemeinen eine solche, der Sporenbildung vorausgehende Verbindung zweier Parasitenformen; wir sehen vielmehr, dass bei diesen Sporozoen die Sporen im Inneren gewisser Zellen entstehen, ohne dass irgend eine solche Vereinigung von zwei Individuen dieser Sporenbildung vorausgeht, dass sie also, unter so verschiedenartigen Umständen auch untereinander noch in den einzelnen Gruppen ihre Sporen sich entwickeln, doch im allgemeinen die Übereinstimmung, keine geschlechtliche Fortpflanzung zu kennen, zur Schau tragen. Hier geht nämlich die Sporenbildung in bestimmten Zellen nur durch innere Umwandlung von Kern und Plasma vor sich, wobei stets die diese Zellen umgebende Membran (Zellmembran) eine erhebliche Verdickung erfährt. Wie erwähnt, findet diese Umwandlung von Protoplasma und Kern zur Sporenbildung in sehr verschiedenartiger Weise bei den einzelnen Ordnungen der Sporozoen statt (so verläuft diese innere Sporenbildung bei den Myxosporidien

durchaus different von derjenigen der Sarcosporidien, und diese wieder unterschiedlich von den Mikrosporidien), ja auch die einzelnen Unterordnungen zeigen noch hierbei einzelne Charakteristika.

Wir haben also bei den Sporozoen zwei völlig verschiedene Möglichkeiten für die Vermehrung derselben durch Sporen und zwar:

1. die geschlechtliche Fortpflanzung (bei Haemosporidien, Coccidien, Gregarinen),
2. die ungeschlechtliche Fortpflanzung, die nur durch eine „innere Umwandlung“ von Protoplasma und Kern statthat, (bei Myxosporidien, Mikrosporidien und Sarcosporidien).

Haben wir somit einen Überblick über die beiden unterschiedlichen Hauptmomente bei der Fortpflanzung und Entwicklung von Sporozoen durch die Sporen, so ist es für unsere weiteren Mitteilungen von besonders wichtigem Interesse, auch noch die Bedingungen kennen zu lernen, unter welchen die Fortpflanzung und Entwicklung der Sporozoen im allgemeinen vor sich geht und statthat.

Die ganze Art der Entwicklung dieser einzelligen tierischen Parasiten (die Sporozoen kommen, wie ich schon erwähnte, nur als Parasiten vor) wie ihre Lebensweise bringt es nun mit sich, dass diese Sporenbildung nicht irgendwo in der freien Luft vor sich gehen kann. Ich erwähne diese Tatsache auch schon deswegen, weil man neuerdings versucht hat, Krankheiten, von denen wir durch tausendfache Erfahrung wissen, dass ihre Keime durch die Luft übertragen werden können, so Scharlach, Masern bei Menschen, Maul- und Klauenseuche bei Tieren, in ursächliche Beziehung zu Protozoen zu bringen.

Denn wie in vielem, unterscheiden sich die tierischen Parasiten auch gerade dadurch von den Bakterien, dass sie, unseren jetzigen Kenntnissen nach, nicht in der Luft sich fortpflanzen oder entwickeln, und dass durch die Luft als solche eine Infektion mit einem einzelligen tierischen Organismus nicht stattfinden kann, während durch die tägliche Beobachtung des Arztes es tausend und aber tausendmal festgestellt ist, dass bakterielle Erkrankungen durch die Luft übertragen werden können. Besteht also hier wie überhaupt ein

wesentlicher Unterschied zwischen der Infektion von Bakterien und Protozoen, so wird andererseits dadurch, dass wir wissen, dass die Protozoen sich nicht in der Luft fortpflanzen und entwickeln, die Erforschung der Protozoen, speziell der Sporozoen, erheblich erleichtert; denn wir brauchen dann nämlich nur die Bedingungen kennen zu lernen, unter denen die Sporenbildung der Sporozoen statthat, um durch die Bekanntschaft mit diesen Bedingungen und unter Beobachtung derselben die gesamte Entwicklung einzelner Sporozoen zu verfolgen und festzustellen; hierdurch ist uns auch die Möglichkeit gegeben, den Ort ihres Aufenthalts und so die Art der Infektion kennen zu lernen, woraus sich dann prophylaktische Massregeln von einschneidender Bedeutung ergeben können.

Es ist nun von ausserordentlichem Interesse, bei genauerer Betrachtung der Sporenbildung der einzelligen tierischen Parasiten (Sporozoen) zu sehen, dass im allgemeinen nicht direkt von einem Wirtsorganismus aus ein zweiter, der derselben Tiergruppe angehört, durch einen solchen einzelligen tierischen Parasiten befallen wird, sondern dass (vielleicht mit Ausnahmen) diese Sporenbildung im allgemeinen ausserhalb des eigentlichen Wirtstieres, in dem die betreffenden Sporozoen parasitieren, verläuft.

Wir haben vorher gesehen, dass die Fortpflanzung der Sporozoen durch Sporen entweder eine geschlechtliche (durch Vereinigung zweier gleicher oder differenzierter Individuen) ist, oder aber eine ungeschlechtliche (durch innere Umwandlung von Protoplasma und Kern in einer solchen, die Sporen bildenden Zelle). Bei beiden Arten dieser Fortpflanzung pflegt jedoch meist ausserhalb desjenigen Wirtes, in dem diese einzelligen tierischen Organismen parasitieren, die Vollendung der Sporenbildung bzw. die Reifung der Sporen vor sich zu gehen.

Um dieses, für die Art der Infektion durch die Sporozoen meiner Ansicht nach äusserst wichtige Moment an einem Beispiel zu erklären, so verläuft die Entwicklung des *Coccidium cuniculi* einerseits innerhalb des Kaninchens, andererseits ausserhalb desselben. Der Verlauf der Entwicklung innerhalb des Wirtstieres wird dargestellt:

a) durch einfache Teilung (multiplikative Fortpflanzung), durch welche eine Autoinfektion des Kaninchens statthat, und b) durch den Beginn der Sporenbildung. Die Entwicklung ausserhalb des Wirtstieres wird bei dem *Cocc. cun.* durch den weiteren Verlauf der Sporenbildung bis zu der Reife der Sporen dargestellt. Erst dann, wenn die Sporenbildung des *Cocc. cun.* ausserhalb des tierischen Körpers seinen Abschluss erhalten hat, erst dann, wenn die Sporenbildung ganz vollendet ist, kann die Oocyste (diejenige Zelle, welche die reifen Sporen enthält) bei einem anderen Kaninchen eine neue Infektion verursachen.

Um diese Tatsache an dem genannten Beispiel etwas genauer darzustellen, will ich ganz kurz den Entwicklungsgang der Sporenbildung dieser einzelligen Tiere hier angeben.

Diejenigen Coccidienzellen, in denen sich die Sporenbildung vollzieht, umgeben sich innerhalb des Gewebes (Leber) des Kaninchens mit einer dicken Membran, wobei bereits eine Umwandlung des Kernes stattfindet. Untersuchungen von Stieda, R. Pfeiffer, Metzner u. a. haben dies genau festgestellt. Diese Cyste gelangt nun durch den Kot ins Freie und bleibt hier in der Aussenwelt irgendwo, auf Heu z. B., liegen. Hier vollendet dann diese Coccidienzelle (Oocyste) ihre Sporenbildung in der Weise, dass in einer solchen Oocyste eine Anzahl Sporen (4) sich bilden und ein sogenannter Restkörper entsteht. Diese Entwicklung der Sporenbildung ausserhalb des Wirtstieres (Kaninchens) erfolgt jedoch nicht immer, sondern ist abhängig von mehreren Faktoren. R. Pfeiffer und Metzner haben den Beweis erbracht, dass zur Vollendung der Sporenbildung ausserhalb des Wirtstieres bei diesem Parasiten zwei Faktoren notwendig sind. Einmal bedarf derselbe des Sauerstoffes und zweitens einer kühlen Temperatur. Je niedriger die Temperatur ist und je grösser die Sauerstoffzufuhr ist (beide Faktoren bis zu einem gewissen Grade), desto schneller vollzieht sich in der Aussenwelt die Sporenbildung dieser Coccidien, so dass bei günstigem Falle bereits in 12 bis 24 Stunden durch eine solche reife Oocyste ein neues Tier befallen und infiziert werden kann. (Ich selbst kann dies aus eigenen Untersuchungen bestätigen.)

Wenn wir somit nach dieser kurzen Darstellung der Entwicklung des *Cocc. cun.* sehen, dass zum Befallen und zur Infektion eines anderen Tieres durch diesen tierischen Parasiten erst die Entwicklung der sporenbildenden *Coccidium*-zelle in der Aussenwelt vollendet sein muss, bevor ein neues Individuum von derselben Art durch diese Sporozoen befallen werden kann, so ergibt sich hieraus wohl zugleich die Tatsache, dass diejenige sporenbildende *Coccidium*-zelle, die noch nicht in der Aussenwelt ihre Entwicklung vollendet hat, auch im allgemeinen nicht ein anderes Tier (Kaninchen) direkt zu infizieren vermag, d. h. dass eine direkte Übertragung der Infektion von einem Tiere auf das andere höchst unwahrscheinlich ist, ja im allgemeinen überhaupt nicht statthat.

Ist nun durch die Darstellung dieses Entwicklungsganges des *Cocc. cun.* erklärt, dass eine direkte Infektion von Tier zu Tier bei diesen Sporozoen nicht statthat, so würde natürlich ein Beispiel nicht ausreichen, um die Behauptung einer gleichen oder ähnlichen Entwicklungsart auch für eine grosse Menge anderer Sporozoen oder gar für alle zu beweisen.

Es würde jedoch zu weit führen und weder in den Rahmen dieses Werkes hineinpassen, noch überhaupt bei dem grossen Reich der Sporozoenkunde für einen einzigen Untersucher möglich sein, bei allen Sporozoen den Entwicklungsgang festzustellen; aber immerhin dürften gerade die Schilderungen der Entwicklung einzelner, im allgemeinen bekannter tierischer Parasiten (Sporozoen) bereits zeigen, dass eine, in vielen Punkten ähnliche Entwicklungsart bei einer grossen Anzahl von Sporozoen vorkommt. Dieselben dürften vor allem beweisen, worauf ich bei dieser ganzen Beschreibung ausgehe, dass die Art der Infektion bei sehr zahlreichen Sporozoen nicht in einer direkten Übertragung eines einzelligen tierischen Parasiten bzw. durch einen solchen einzelligen tierischen Parasiten von Wirt zu Wirt besteht.

Wenn wir zunächst noch von denjenigen tierischen Parasiten (Sporozoen), die durch eine geschlechtliche Fortpflanzung ihre Sporen erzeugen, absehen, so müssten zur weiteren Feststellung dieser für eine grosse Anzahl von Sporozoen von mir angegebenen Behauptung,

dass bei diesen Parasiten keine direkte Infektion von Wirtsorganismus zu Wirtsorganismus statthat, vor allem gerade diejenigen Sporozoen den Beweis liefern, die ohne vorangegangene Vereinigung zweier Individuen, also durch eine ungeschlechtliche Fortpflanzung, d. h. wie ich vorher gesagt habe, durch eine innere Umwandlung von Protoplasma und Kern ihre Sporen bilden. Denn die weitere Beobachtung und Verfolgung der Art dieser Sporenbildung kann wohl mehr oder minder dazu dienen, zu erforschen, unter welchen Umständen dieselbe statthat, ob sie in der Aussenwelt geschieht und wie sie dann verläuft.

Obwohl nun für eine überwiegend grosse Anzahl von Sporozoen, bei denen wir eine ungeschlechtliche Fortpflanzung annehmen, eine genaue Kenntnis des Entwicklungsganges, der Sporulation und der Art der Infektion gänzlich fehlt, so dürfte es doch von Interesse sein, bei denjenigen unter diesen Sporozoen, die Krankheitserreger sind, soweit die Literatur darüber berichtet, hiernach zu forschen.

Es ist nur auffallend, dass, obgleich viele Autoren sich eingehender mit dieser Frage beschäftigt haben, bisher bei einer grossen Anzahl von krankheitserregenden Sporozoen, z. B. den Myxosporidien, eine künstliche Infektion mit diesen Sporozoen noch nicht gelungen ist. Diese Tatsache ist deswegen besonders auffallend, weil tierische Parasiten, wie die Myxosporidien, lange Zeit in bezug auf ihren Bau, ihr Vorkommen wie ihre krankheitserregenden Eigenschaften bereits bekannt sind, so dass es Wunder nehmen muss, dass gerade das interessanteste und zu Studienzwecken, soweit dieselben noch nicht erforscht sind, wichtigste Moment, die Erzeugung von Infektionen, durch die Sporen meist nicht hat erfolgen können; denn es ist doch anzunehmen, dass sehr zahlreiche Versuche schon angestellt sind; desgleichen ist es auffällig, dass man die Myxosporidien, die als die Erreger der Pockenkrankheit der Karpfen und der Barbenseuche ja genügend bekannt sind, eigentlich immer nur durch Forschungen der Art ihrer Infektion durch das Wasser (was ja auch ganz natürlich ist), kennt. Denn auch bei vielen Myxosporidien besitzen wir nicht einen genauen, durch Untersuchungen ermittelten Entwicklungsmodus; es sind daher bei dem Erreger

der Pockenkrankheit der Karpfen (*Myxobolus cyprini*), der wohl sicher als die Ursache dieser Erkrankung der Karpfen angesehen werden muss, immer noch Zweifel über seine ätiologische Beziehung zu der Pockenerkrankung der Karpfen laut geworden.

Wenn wir aber nun annehmen würden, dass die Entwicklung der Sporozoen durch Sporen, ebenso wie ihre multiplikative Fortpflanzung (vgl. vorher) im Körper des Wirtstieres, ohne besondere Bedingungen für dieselbe verläuft, so würde es ganz unerklärlich sein, weshalb nicht stets mit derartigen, angeblich die Sporen enthaltenden Zellen auch experimentell (in durchaus einfacher Weise) neue Infektionen hervorgerufen werden können. Man hat sich daher auch darüber bisher gewundert, dass die Versuche der Erzeugung von Krankheiten mit solchen Parasiten bei gesunden Individuen meist keine positive Resultate lieferten. Aber man hat sich, wie ich glaube und wie ich bereits aus einigen wenigen Untersuchungen sowohl, als aus vergleichenden Mitteilungen anderer Autoren schliessen möchte, zu Unrecht hierüber gewundert. Denn gerade die Bedingungen, unter denen die Sporenbildung jedesmal bei den verschiedensten Gruppen und Individuen in dem Reiche der Sporozoenkunde verläuft, sind es, welche eine Infektion von Tier zu Tier verursachen, und nur unter Beobachtung dieser Bedingungen kann man eine neue Infektion erzeugen. Habe ich nun an dem vorherigen Beispiel des *Coccidium cuniculi* gezeigt, wie und unter welchen Umständen die Bildung von Sporen dieser tierischen Parasiten in der Aussenwelt verläuft, so ist von denjenigen Autoren, die die Vollendung und Reifung der Sporenbildung dieser tierischen Parasiten verfolgt haben (vgl. vorher), auch eine experimentelle Infektion mit solchen reifen Oocysten (denjenigen Zellen, die die reifen Sporen enthalten) gelungen.

Nun wissen wir, dass eine Anzahl von Sporozoen hauptsächlich bei den im Wasser lebenden Tieren (Fischen u. a.) parasitieren und teilweise Krankheiten erzeugen. Man hat daher — und mit Recht — wohl angenommen, dass die Infektion von Fisch zu Fisch durch das Wasser statthat, indem diejenigen tierischen Parasiten, die z. B. aus einer erkrankten Barbe in das Wasser gelangten, durch

Vermittlung des Wassers eine andere gesunde Barbe infizierten. Diesen Vorgang kann man sich ja in dieser einfach verlaufenden Weise vorstellen, ohne Gefahr zu laufen, hierbei im allgemeinen einen Irrtum zu begehen. Forscht man aber genauer, so wird man wohl finden, dass nicht etwa die Sporozoiten selbst eines Myxosporid aus einem Wirtstier ins Wasser gelangen, sondern dass höchstwahrscheinlich in ähnlicher Weise, wie wir es oben bei dem *Coccidium cuniculi* gesehen haben, im Wasser erst eine Reifung der sporenbildenden Zellen solcher Myxosporidien noch statthat, die erst dann, wenn die Vollendung der Sporulation eingetreten ist, gesunde Individuen von neuem zu befallen vermögen. Ob auch hierbei noch weitere Faktoren mitspielen, die Temperatur des Wassers, seine Reinheit, sind Fragen, die natürlich bei jedem einzigen Parasiten durch einzelne Forschungen beantwortet werden müssen.

Nun verläuft die Sporenbildung derjenigen Sporozoen, bei welchen dieselbe auf ungeschlechtlichem Wege vor sich geht, durchaus different bei den einzelnen Ordnungen derselben, bei den Myxosporidien verschieden von den Mikrosporidien und bei letzteren wiederum unterschiedlich, soviel wir hierüber wissen, von den Sarcosporidien; ja diese Differenz ist so gross, dass man auf Grund derselben sogar eine Einteilung veranlasst hat. Aber dennoch lässt sich eine Übereinstimmung dieser Sporozoengruppen darin finden, dass sie einmal durch eine Art innerer Umwandlung ihres Protoplasmas und ihres Kerns diejenige Zelle hervorbringen, in denen die Sporulation vor sich geht und dass sie andererseits, vielleicht mit Ausnahmen, die Vollendung dieser Sporenbildung bzw. völlige Reifung der die Sporozoiten enthaltenden Zelle (Sporocyste) ausserhalb ihres Wirtsorganismus ausführen. Dass bei dieser Fortpflanzung durch Sporen in der Aussenwelt noch bestimmte Faktoren mitspielen, dafür gibt uns nicht nur das vorher mitgeteilte Beispiel des *Coccidium cuniculi* einen Beweis, sondern auch die gleichfalls erwähnte Tatsache, dass es bisher bei bekannten krankheitserregenden Sporozoen meist nicht gelungen ist, durch direkte Übertragung derselben von einem erkrankten Wirtsorganismus aus auf einen gleichartigen gesunden eine neue Infektion hervorzurufen. Um diese neue Infektion hervorzurufen, scheint es nämlich

nötig, dass die sporenbildenden Zellen völlig reif werden, damit bei der Übertragung die reifen und freigewordenen Sporozoiten in den neuen Wirt einzudringen vermögen (was ja meist durch Auflösung der reifen, die Sporozoiten enthaltenden Zelle (Sporocyste) im Darmsaft des infizierten Wirtes geschieht).

Wenn daher auch unsere Kenntnis trotz verschiedener Arbeiten bei der Beantwortung der Frage der Sporenbildung dieser Sporozoen, die sich ungeschlechtlich fortpflanzen, eine so geringe ist, dass ich ein alle Sporozoen umfassendes Gesetz mit absoluter Sicherheit heute wohl kaum aufstellen könnte, obgleich, wie wir sehen werden, die durch geschlechtliche Fortpflanzung sich auszeichnenden Sporozoen (über deren Sporenbildung wir bereits besser orientiert sind), zeigen, dass sie vielfach gleichfalls ihre Sporenbildung ausserhalb ihres eigentlichen Wirtes vollenden, so werde ich doch gerade auch bei fast allen Gruppen dieser einzelligen tierischen Organismen mehr und mehr zu der Ansicht gedrängt, dass die Sporozoen überhaupt nicht in denselben Wirtstieren, in denen sie die eigentliche Infektion hervorrufen, ihre Sporen völlig bis zur Reife ausbilden, sondern fast stets ausserhalb derselben.

Eine scheinbare Ausnahme von dieser Tatsache macht *Nosema bombycis*, der Erreger der Seidenraupenkrankheit; denn dieser Parasit befällt alle Organe der Seidenraupe und kommt auch in den befruchteten Eiern vor. Alle aus diesen, mit den Parasiten behafteten Eiern entstehenden Raupen haben dann auch auf diese Weise eine Infektion akquiriert, und es ist das Verdienst von Pasteur, die Unterscheidung der infizierten und nicht infizierten Eier gezeigt zu haben, so dass durch die Vernichtung der erkrankten Eier, d. h. derjenigen, die die Parasiten enthielten, der weiteren Verbreitung dieser für die Seidenraupenzucht so schädlichen Krankheit ein Ziel gesetzt werden konnte. Wenn also hier bei dem Erreger der Seidenraupenkrankheit (*Nosema bombycis*) gewissermassen eine Infektion von Tier zu Tier statthat, so ist diese direkte Infektion doch nur, wie bereits bemerkt, eine scheinbare. Denn der Parasit befindet sich ja in seinem eigentlichen Zustande, wie bei allen Organen, auch in dem befruchteten Ei selbst, so dass der aus

diesem Ei entstandene neue Organismus naturgemäss auch den Parasiten behält und enthalten muss. Der eigentliche Modus der Infektion findet auch bei der Seidenraupenerkrankung durch die mit dem Kot an die Aussenwelt gelangten sporenbildenden Zellen statt.

Wenden wir uns nun denjenigen Sporozoen zu, die sich durch geschlechtliche Fortpflanzung auszeichnen, sei es, dass letztere durch Vereinigung zweier gleichartiger (isogame) oder ungleichartiger Individuen (anisogame) geschieht, so kann ich die Richtigkeit der von mir aufgestellten Behauptung hier deswegen nachweisen, weil diese einzelligen tierischen Organismen in bezug auf ihre gesamte Entwicklung teilweise sehr genau erforscht sind. So verdanken wir die Kenntnis über die Malariaparasiten besonders einer Reihe von Arbeiten italienischer Forscher (Marchiafava und Celli, Grassi und Feletti, Bignami und Bastianelli, Golgi, Dionisi), ferner Mac Callum, Manson, Ziemann u. a., speziell jedoch denen von Grassi und Ross.

Durch diese Arbeiten wissen wir nämlich einmal, dass die Erreger der in den Tropen so gefährlichen Malariakrankheiten gleichfalls ihre Entwicklung nicht in den infizierten Individuen vollenden, sondern dass ihre Sporenbildung ausserhalb derselben verläuft und zwar — dies zuerst nachgewiesen zu haben, ist das Verdienst von Ross — nicht in der freien Aussenwelt, sondern in einem zweiten Wirtstier, einem Insekt. Haben die sporenbildenden Zellen dieser Sporozoen ihre Entwicklung in dem Insekt vollendet (nach vorausgegangener Vereinigung zweier Individuen d. h. durch geschlechtliche Fortpflanzung) so erfolgt die erneute Infektion eines gesunden Individuums durch den Stich mit einem solchen, die reifen Sporen beherbergenden Insekt.

Wir haben also bei den Malariaparasiten nicht nur eine Entwicklung der sporenbildenden Zellen ausserhalb des eigentlichen, infizierten Wirtes, sondern der Parasit braucht zu seiner Entwicklung durch Sporen sogar ein zweites Wirtstier, das man auch als Zwischenwirt bezeichnen kann. Dass der Parasit ohne irgend einen Aufenthalt in der freien Aussenwelt, wenn ich mich so ausdrücken darf, seine Entwicklung in diesem zweiten Wirtstier (Zwischenwirt)

vollenden muss, lehrt die interessante Beobachtung, dass die Insekten (z. B. Anopheles) durch Aufsaugen des Blutes des Menschen diese Sporozoen in sich aufnehmen, so dass ein völlig geschlossener Kreislauf in seiner Entwicklung besteht.

Bei dem Vergleich dieser, durch geschlechtliche Fortpflanzung ihre Sporen bildenden Parasiten mit anderen, gleichfalls durch eine Vereinigung zweier Individuen sich entwickelnden Sporozoen, z. B. mit den Coccidien von Lithobius, finden wir nun die auffällige Mitteilung (Schaudinn), dass die Lithobien als Fleischfresser sich dadurch mit den Oocysten auf natürlichem Wege infizieren sollen, dass sie sich gegenseitig auffressen (!). Da nun die Oocysten dieser Coccidien mit den Faeces in die Aussenwelt gelangen, so liegt es wohl dem natürlichen Verständnis näher, anzunehmen, dass die in der freien Aussenwelt sich befindenden Oocysten gewöhnlich die Infektion verursachen. Auch scheint es mir höchst unwahrscheinlich, dass, wie Schaudinn angibt, die Oocyste dieser Coccidien imstande ist, völlig im Darmkanal ihres eigentlichen Wirtes zu reifen, und so denselben Wirt immer wieder von neuem zu infizieren. Vielmehr glaube ich, dass die Oocyste dieser Coccidien die Vollendung ihrer Sporenbildung erst in der Aussenwelt erfährt, was um so plausibler ist, als der vorher genannte Zoologe zum Studium der Entwicklung dieser Coccidien selbst stets die aus den Kotmassen der Lithobien erhaltenen Oocysten zu Infektionszwecken benutzt hat!

Desgleichen scheinen die Gregarinen, über deren Entwicklung wir ja bedeutend weniger sichere Kenntnisse besitzen, als über die eben genannten Sporozoen, wenn wir auch von ihnen zum Teil wissen, dass ihre Sporenbildung gleichfalls durch geschlechtliche Fortpflanzung, freilich meist nur in der primitivsten Art (Kernaustausch zweier Individuen) statthatt, ihre Sporen nicht in demjenigen Wirtsorganismus, in dem sie parasitieren, bis zur Reife zu bilden, sondern ausserhalb desselben.

Wird nun die Sporenbildung aller dieser durch eine geschlechtliche Fortpflanzung sich entwickelnden Parasiten in der Aussenwelt vollendet, so ist sie auch hier wohl immer — wenn auch vielfach (bei den Gregarinen z. B.) noch nicht erforscht — von äusseren Um-

ständen abhängig. Bei den Malariaparasiten beruhen diese äusseren Faktoren in der Existenz eines zweiten Wirtstieres, so dass also, wenn es gelänge, dieses zweite Wirtstier (Zwischenwirt) der Malaria-
parasiten zu vernichten, auch ihre Entwicklung unmöglich, d. h. also die Infektion mit diesen Parasiten unmöglich gemacht wäre. Bei den Gregarinen jedoch sind diese Faktoren andere; wenigstens nehmen wir bis heute nicht an, dass ihre Sporenbildung sich in einem zweiten Wirtstier vollzieht. Vielfach bestehen diese Faktoren bei der in der freien Aussenwelt sich vollziehenden Sporenbildung darin, dass die betreffenden Stellen, an welchen die sporenbildenden Zellen sich befinden, feucht sind; wenigstens muss ich dies aus der Literatur schliessen. Bei vielen, durch ungeschlechtliche Fortpflanzung ihre Sporen bildenden Sporozoen findet die Reifung der Sporozoiten höchstwahrscheinlich im Wasser selbst statt so dass für die Folge die Infektion mit solchen Sporen durch Vermittlung des Wassers geschieht.

Wie verschieden also diese Faktoren auch sind, unter denen alle diese einzelligen tierischen Parasiten ihre Sporen bilden, es ergibt sich demnach sowohl für die nach Vereinigung zweier Individuen d. h. durch geschlechtliche Fortpflanzung sich entwickelnden Sporozoen als auch für diejenigen, die ihre Sporen durch ungeschlechtliche Fortpflanzung, d. h. durch eine innere Umwandlung von Protoplasma und Kern bilden, mit grösster Wahrscheinlichkeit, dass die Sporozoen ihre Fortpflanzung durch Sporen zum Befallen eines gesunden Individuums ausserhalb ihres eigentlichen Wirtstieres bilden bzw. vollenden und zwar nach dem Vorhergesagten:

1. in der freien Aussenwelt als solcher (auf dem Erdboden, im Wasser usw.),
2. in einem zweiten Wirtstier (Zwischenwirt).

Dass die Sporozoen ihre Sporen irgendwo in der freien Luft bilden, ist nach allem, was wir bisher von den Sporozoen kennen, nicht anzunehmen, so dass die neuerdings aufgestellte Behauptung, dass Krankheiten (vgl. vorher), deren Infektionsträger auch durch die Luft allein übertragen werden können, durch Proto-

zoen hervorgerufen werden sollen, eine, allen unseren Kenntnissen und heutigen Anschauungen zuwiderlaufende ist.

Es ist für mich eine Unmöglichkeit, hier die einzelnen Ordnungen und Gattungen der Sporozoen einer genauesten Betrachtung über ihre Entwicklung und über die Art ihrer Infektion zu unterziehen; dieselbe würde ja auch erst einwandsfrei stattfinden können, wenn man die einzelnen Gruppen der Sporozoen in jahrelangen (vielleicht in jahrzehntelangen) Untersuchungen gänzlich erforscht hat; aber auch selbst von der Darstellung weiterer einzelner Parasitenformen der Sporozoen in ihrer ganzen Entwicklungsart, welche ja auch zugleich den Modus der Infektion in sich schliesst, möchte ich in dieser Mitteilung Abstand nehmen, da es mir hier nur darauf ankam, zu zeigen, dass die Infektion durch einzellige tierische Parasiten und Krankheitserreger (Sporozoen) im allgemeinen nicht direkt statthat. Denn stets ist die Art der Infektion bei den Sporozoen abhängig von ihrer Entwicklung d. h. von dem Modus ihrer Sporenbildung, die gewöhnlich erst ausserhalb ihres eigentlichen Wirtstieres zum Abschluss kommt.

c) Die Lebensweise und Wirkung der Sporozoen.

So verschiedenartig das Vorkommen der tierischen Parasiten in ihrem Wirtstier sein kann, so verschieden das Vorkommen der Krankheitserreger in der Art der Zellformationen, in welchen sie sich in dem tierischen Körper aufhalten, ist, so verschiedenartig gestaltet sich auch die Lebensweise und mit ihr die Wirkung, die sie in ihm hervorrufen. Die Hämosporidien, die den bekannten Temperaturwechsel (*Febris intermittens*) bei der Invasion des tierischen Körpers infolge ihrer Entwicklung mit sich bringen, verhalten sich gänzlich anders in ihrer Lebensweise und ihrer Wirkung als die Erreger der Seidenraupenkrankheit, und diese wiederum different von *Myxobolus pfeifferi* z. B., dem Erreger der Barbenseuche, und letzterer sehr unterschiedlich von den die verschiedenen Darminfektionen verursachenden Parasiten, z. B. Coccidien, Gregarinen u. a. Ja selbst die einzelne Organe befallenden Parasiten können noch unter sich sehr verschieden in ihrer Wirkung sein. Ebenso veranlassen die derselben

Familie, aber verschiedenen Gattungen angehörenden Parasiten noch abweichende Krankheitsformen (die verschiedenen Intervalle des Wechselfiebers, hervorgerufen durch die Malariaparasiten).

Ich habe vorher gezeigt, dass wir die tierischen Parasiten überhaupt nach der Art ihres Vorkommens einteilen können, und zwar in Blutparasiten, Parasiten der freien oder mit Flüssigkeit gefüllten Körperhöhlen, Gewebsparasiten u. a.

Da nun die Lebensweise und die Wirkung der Sporozoen auf den Wirtsorganismus mit der Art dieses ihres Vorkommens in demselben Wirte eng verbunden ist, so wäre es von Interesse, auch hierüber noch einige Bemerkungen an dieser Stelle anzuknüpfen. Da aber nur diejenigen tierischen Parasiten für uns hier ein Interesse haben, die im Gewebe ihrer Wirtstiere leben — freilich das allergrösste Interesse —, so will ich mich, zumal ich schon einen verhältnismässig grossen, (wenn auch, wie wir noch sehen werden, durchaus zum Verständnis des Folgenden notwendigen) Raum der Besprechung der einzelligen tierischen Organismen hier eingeräumt habe, mit der Schilderung der Lebensweise und Wirkung einiger im Gewebe vorkommenden Sporozoen begnügen, besonders da nur das Vorkommen solcher Parasiten für mich einige Schlussfolgerungen für den Anfang meiner Forschungen auf dem Gebiete der Geschwülste zu ziehen gestattete. Freilich sind gerade die im Gewebe vorkommenden Sporozoen sehr wenig eingehend in bezug auf ihre Lebensweise und ihre Wirkung im Verhältnis zu den Blutparasiten z. B. erforscht.

Zunächst wissen wir von einigen Gewebsparasiten, dass sie überhaupt nur schmarotzend im Gewebe sich vorfinden, ohne irgend einen oder wenigstens grösseren Schaden in dem Gewebe des Wirtes anzurichten (Parasiten). Andere bedingen durch ihr meist massenhaftes Vorkommen in allen Geweben ein Absterben des Wirtes und seines eventuellen Nutzens (*Nosema bombycis*). Bei einer solchen, massenhaften Infektion finden wir im allgemeinen keine sehr auffälligen Erscheinungen in dem Gewebe des Körpers.

Bei denjenigen Parasiten jedoch, die wir in speziellen Gewebsarten treffen, und die als Krankheitserreger bekannt sind, sehen wir sowohl in dem umgebenden Gewebe, als in der einzelnen Zelle,

die von den Parasiten befallen ist, grössere Veränderungen. So finden wir ausserordentliche Vergrösserungen der Wirtszelle, in der sich ein solcher Parasit aufhält. Zu dieser Vergrösserung tritt eine Vermehrung hinzu, so bei den von *Nosema lophii* befallenen Ganglienzellen, so bei dem von *Myxobolus pfeifferi* befallenen Muskelgewebe. Nach solchen Vergrösserungen und Vermehrungen der Wirtszellen treten dann zahlreiche Degenerationerscheinungen auf, die sich in mannigfacher Art in dem tierischen Gewebe kundgeben. Auf diese Weise entstehen verschiedenartige Geschwulstformen des tierischen Körpers. (Auf die spezielle Wirkung der Zellparasiten komme ich noch zurück.)

Von diesen Geschwulstformen unterschiedlich sind solche, die durch das riesenhafte Wachstum des Parasiten selbst (seiner Cystenform) im Gewebe zustande kommen (Sarkosporidien).

Aus diesen kurzen vergleichenden Mitteilungen ist zunächst zu ersehen, dass die Gewebeparasiten gleichfalls verschieden in der Art ihres Vorkommens und ihrer Wirkung sein können. Es ist aber auch schon hieraus zu ersehen, dass diejenigen Autoren, die sich auf den Standpunkt stellen, dass ähnliche Vorgänge (ich sage nicht dieselben), wie wir sie bei den Geschwülsten des menschlichen Körpers finden, sich beim tierischen Körper überhaupt nicht infolge eines Krankheitserregers zeigen, entweder einen einseitigen Standpunkt annehmen, indem sie z. B. fordern, dass destruierende Wirkungen in derselben Art, Veränderungen der Zellen, Metastasen u. a., beim niederen tierischen Körper sich vorfinden lassen müssen, wie beim Menschen, um erst darnach Analogien aufzustellen, oder aber, dass sie diese mitgeteilten Tatsachen nicht kennen.

Freilich konnte es kein Wunder nehmen, dass der Glaube, dass Geschwülste durch Parasiten hervorgerufen sein sollen, von jeher auf Widerstand gestossen ist, da die so zahlreichen Autoren, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben, ohne irgend welche sicheren und einwandfreien Befunde die verschiedensten Ansichten hierüber geäußert hatten, indem einmal Bakterien, ein anderes Mal Hefezellen und ein drittes Mal alle möglichen Protozoen, oft sogar von ein und denselben

Forschern völlig durcheinander als Erreger von Geschwülsten hingestellt sind. Ich fragte mich daher beim Beginn meiner Forschungen, ob überhaupt tierische Parasiten imstande sind, irgend welche, den Geschwülsten von Menschen und Säugetieren ähnliche Krankheitserscheinungen bei denjenigen Tieren hervorzurufen, bei denen wir den Parasitismus derselben bereits kennen. Denn alle bisher bei Säugetieren und Menschen bekannten Krankheitserscheinungen, die von einzelligen tierischen Parasiten hervorgerufen werden, sind derartig von den Geschwulsterkrankungen verschieden (Malariakrankheiten, Surrakrankheiten u. a.), dass man auf Grund dieser Forschungen nicht gut auch tierische Parasiten für die Entstehung von Geschwülsten eventuell rein theoretisch hatte verantwortlich machen können. Zur Beantwortung dieser Frage musste ich mich daher der Beobachtung solcher Protozoen zuneigen, welche im Gewebe irgend welcher Tiere vorkommen, um dann durch Vergleiche und durch die Feststellung von vielleicht ähnlichen Krankheitserscheinungen, wie wir sie bei Menschen und Säugetieren durch die furchtbaren Krankheiten der echten Geschwülste kennen, irgend ein Wahrscheinlichkeitsmoment für die Ansicht zu finden, dass ein von mir hypothetisch angenommener Erreger der Geschwülste vielleicht gleichfalls dem Reiche der Protozoen angehören konnte. Freilich war es von vornherein klar, dass, wenn auch der zuerst hypothetisch angenommene Parasit einer bestimmten Klasse lebender Organismen sich anreihen lassen bzw. zu ihnen gehören müsste, es sich dennoch nur um einen ganz neuen, völlig unbekannten Parasiten hätte handeln können, da das ganze Gebiet der Geschwülste bei Menschen und Säugetieren eine in ihrem Bau, ihrem Wachstum, ihrer verderbenden Wirkung sowie in ihrer Metastatenbildung von allen anderen Krankheiten so völlig verschiedene Gruppe von Krankheitsformen darstellt, dass wir in jedem Fall hier auch vor ganz neuen ursächlichen Tatsachen standen, wenn letztere sich auch in den Rahmen alles dessen, was als absolut feststehend gilt, einfügen lassen musste.

Es ist freilich stets von den Gegnern der parasitären Ursache der Geschwülste eingewandt worden, dass wir bisher keine echten bösartigen Geschwülste kennen, die durch einen Parasiten bedingt sind.

Ja, darin lag ja eben der ganze Schwerpunkt bei der Frage der Ursache der bösartigen Geschwülste. Dieselben bilden doch ein ganzes grosses Reich für sich und es war daher auch von vornherein klar, dass zunächst eine exakte und sichere Auffindung eines Parasiten an sich in einer echten Geschwulst bei weiteren sorgfältigen Forschungen auch eine Aufklärung für die Ursache der bösartigen Geschwülste überhaupt, wenn nicht für alle Geschwülste würde bringen können; klar, dass es sich um eine ganz neue Form von Parasiten handeln müsste, die bisher im allgemeinen völlig unbekannt waren und die aber unter sich ein und derselben Gruppe und derselben Ordnung angehören mussten, weil ja auch die Geschwülste infolge ihrer exzeptionellen Stellung im Reiche der übrigen Krankheiten ein, auch schon in bezug auf ihre bisher so unbekannte Ätiologie, gänzlich abgeschlossenes Gebiet für sich in der Pathologie bildeten.

Es konnte sich daher in jedem Falle nur darum handeln, irgendwelche ähnliche Geschwulstformen im Tierreich aufzufinden, welche durch Parasiten hervorgerufen werden, vielleicht, dass sich hieraus Hoffnungen für eine parasitäre Ursache auch der echten Geschwülste gewinnen liessen.

Wenn man bestimmte, im Gewebe von Fischen vorkommende Sporozoen (z. B. *Myxobolus pfeifferi* u. a.) in bezug auf ihre Wirkung betrachtet, so sieht man, wie ich schon vorher gesagt habe, dass sie durch ihren Aufenthalt im Gewebe eine Vermehrung und eine Vergrösserung der Zellen hervorrufen. Diese, die Sporozoen umgebenden Zellen vergrössern sich oft ausserordentlich, sie vermehren sich und zwar soweit, als die Kraft des Gewebes eines solchen niederen Tieres ausreicht, worauf dann schliesslich ein Zerfall eintritt. Als Beispiel hierfür brauche ich nur *Nosema lophii* (schon vorher genannt) und einige Myxosporidien anzuführen, von denen es allgemein bekannt ist, dass sie durch ihren Aufenthalt im Gewebe eine Vergrösserung, eine Vermehrung der Zellen hervorrufen, bis schliesslich nach Erlahmung der Kräfte des Wirtstieres wohl ein Zerfall dieser Gewebszellen statthat. Wenn wir nun eine echte Geschwulst eines Menschen oder eines Säugetieres, ich möchte sagen, bis auf die ein-

fachste Art ihrer Entstehung betrachten, so ist dieselbe doch nichts anderes, als eine Vermehrung und eine Vergrößerung der Gewebszellen (wenn sie auch noch so unregelmässig vor sich geht), die so lange statthat, bis ein Zerfall der Zellen eintritt. Man hat nun eine echte Geschwulst (Borst) als ein unaufhörliches Wachstum von Zellen bezeichnet. Es ist das nach meiner Ansicht nicht richtig, ganz abgesehen von allen ursächlichen Verhältnissen der Geschwülste, denn die Zellen des menschlichen oder tierischen Körpers, die eine Geschwulst ausmachen, vermehren sich nur solange, und können sich nur solange vermehren, als die Kraft des Gewebes ausreicht, d. h. in unserm Falle, bis der Tod des Menschen eintritt. Es ist also ein begrenztes Wachstum der Zellen, die eine Geschwulst ausmachen, zur Entstehung derselben nur möglich, begrenzt durch die Körperkräfte des einzelnen Individuums, begrenzt vor allem, wie ich noch zeigen werde, durch die Entwicklung und Wirkung derjenigen Parasiten, die ich als die Erreger der Geschwülste bezeichne. Nur dann wäre die vorherige Definition einer Geschwulst (Borst) richtig, wenn tatsächlich ins Unermessliche die Gewebszellen des Körpers wachsen, was nicht der Fall ist; denn so gross die Geschwülste bei Menschen und Säugetieren auch werden können, sie können niemals das Mass überschreiten, welches durch die Kraft desjenigen Gewebes bzw. desjenigen Körpers, in dem sich, wie ich noch zeigen werde, die Erreger der Geschwülste aufhalten, bestimmt wird. Selbstverständlich liegt es mir fern — das war ja auch bei einem solchen Vergleich von vornherein ausgeschlossen — nun die bei Fischen vorkommenden Geschwülste den echten Geschwülsten der Menschen und Säugetiere gleichzustellen. Das ist schon dadurch ganz ausgeschlossen, dass die Erreger der Geschwülste eine neue, in sich geschlossene und von den bisher bekannten Sporozoen so verschiedenartige Gruppe tierischer Parasiten in gleicher Weise, wie die Krankheiten, die sie verursachen, darstellen mussten, so dass es auch selbstverständlich ist, dass diese neugefundenen Parasiten infolge ihrer Lebensweise und Entwicklung noch eine ganz andere Wirkung ausüben, wie die bisher bekannten Myxosporidien und Mikrosporidien. Aber eine Ähnlichkeit zwischen Geschwülsten niederer Tiere und denjenigen von

Menschen und Säugetieren musste sich einem exakten Forscher, der die Ursache der Geschwülste zu ergründen zu seiner Lebensarbeit machte, insoweit aufdrängen, als immerhin die Möglichkeit und die Aussicht vorhanden war, eventuell vorhandene Parasiten als Erreger der echten Geschwülste der Menschen und Säugetiere in einer, wenn auch ganz neuen, dennoch zu derselben Klasse der einzelligen tierischen Organismen gehörenden Gruppe aufzufinden.

Und wenn ich noch hinzufüge, dass diese neue Gruppe von tierischen Parasiten, falls sie die Erreger der Geschwülste waren, uns auch eine Beantwortung aller derjenigen Fragen bringen mussten, welche die Tumoren zu einem so furchtbaren Schrecken für den Menschen gestalten, hinzufüge, dass sie uns nicht nur eine Aufklärung der Ursache, sondern auch der gesamten Pathologie und Histologie dieser in sich geschlossenen Welt von Krankheitserscheinungen geben mussten, so komme ich mit diesen Worten nunmehr zu meinem eigentlichen Thema.

II. Die Erreger der Geschwülste.

A. Einleitung.

Soweit wir die historisch überlieferten Anfänge einer wissenschaftlichen Medizin kennen, wissen wir, dass zu allen Zeiten die Krankheiten der Geschwülste existiert haben, und dass in allen vergangenen Jahrhunderten die Entstehung wie die merkwürdigen Erkrankungsformungen der Geschwülste überhaupt das besondere Interesse der Forscher, wie der Ärzte in Anspruch genommen haben. Es darf daher nicht wundernehmen, wenn gerade die in der Geschichte der Medizin bekanntesten Autoren sich mit den Geschwülsten beschäftigt haben, und wenn bis auf den heutigen Tag jeder Fortschritt, jede weitere Kenntnis dieses umfassenden Gebietes an hervorragende Namen geknüpft ist.

Verfolgen wir diese überlieferten Mitteilungen etwas näher, so sehen wir, dass ein Galen, ein Morgagni u. a. versucht haben, in das geheimnisvolle Dunkel dieser Erkrankungsformen einzudringen, die bei dem damaligen Stande der medizinischen Wissenschaft naturgemäss mit allen möglichen anderen Erkrankungsformen (Schwellungszuständen u. a.) durcheinander gebracht wurden; wir sehen, dass Cruveilhier dann die bösartigen Geschwülste durch das Erkennen der Unheilbarkeit derselben von anderen echten oder unechten Geschwülsten abzuscheiden versuchte; aber wir müssen erkennen, dass doch erst die Einführung genauer mikroskopischer Studien, wie sie J. Müller als einer der ersten zur Untersuchung der Geschwülste angewandt hat, es ermöglichte, dieses Gebiet mehr und mehr zu erforschen. Denn durch diese mikroskopischen Studien wurden die Geschwülste zum ersten Male in einen Zusammenhang

mit dem Muttergewebe gebracht, und auf diese Weise eine genetische Einteilung (Lebert) der Geschwülste geschaffen, die von R. Virchow in seinem bekannten Werk eine genauere Darstellung erhielt.

Seit dieser Zeit hat die grosse Ausdehnung dieses Gebietes eine Grösse der Literatur gezeitigt, wie sie kaum ein zweites Gebiet von Krankheiten in der medizinischen Wissenschaft besitzt. Kleinere und grössere Arbeiten, Abhandlungen, Lehrbücher wie wissenschaftliche Werke über die Geschwülste füllen heute wohl eine ganze Bibliothek aus. Und immer noch von neuem werden spezielle Streitfragen erörtert, immer wieder „neue“ Geschwulstformen „entdeckt“ und mit neuen Namen bezeichnet.

Und wenn wir uns nun angesichts einer so ausserordentlich grossen und vielseitigen Literatur fragen: Was wissen wir heute über die Geschwülste? Wodurch entstehen sie? Weshalb entstehen sie, und was ist eigentlich eine Geschwulst? Was für Aufklärungen haben uns alle diese Arbeiten des letzten Jahrhunderts hierüber gebracht; so sehen wir uns erstaunt an. Denn wir müssen erkennen, dass wir über alle diese Fragen vollständig im unklaren sind, dass wir nicht auszusagen vermögen, was eine Geschwulst ist, dass die Bemerkung Virchows: „wollte man auch jemand auf das Blut pressen, dass er sagen sollte, was Geschwülste eigentlich seien, so glaube ich nicht, dass man irgend einen lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, dies sagen zu können“, noch bis zu der heutigen Stunde d. h. bis zur Veröffentlichung dieser Mitteilungen zu Recht besteht, und dass über die Ursache und die Entstehung einer Geschwulst bis heute ein Dunkel gelagert hat, das ebenso furchtbar und schreckenerregend für Ärzte und Kranken gewesen ist, wie es lähmend auf alle, bis auf den heutigen Tag auf diesem Gebiete publizierten Arbeiten und Forschungen trotz dieser so grossen und umfassenden Literatur gewirkt hat.

Forschen wir nun nach dem Grunde dieser so merkwürdigen Erscheinung, dass trotz des so vielseitig und von so zahlreicher Seite bearbeiteten Stoffes an sich wir immer noch nicht die Erkenntnis der eigentlichen Entstehung, des eigentlichen Baues und der Ursachen dieser so verderblichen Krankheiten besitzen, so zeigt es sich, dass

alle Arbeiten und Forschungen, die uns bis heute über das Gewebe, den Bau und das Wachstum der Geschwülste Aufschluss zu geben versucht haben, uns gerade in den wichtigsten Fragen über dieses ganze Gebiet nicht nur nicht einen Schritt vorwärts gebracht, sondern, wie wir noch sehen werden, uns immer tiefer in Irrtümer verstrickt und uns immer weiter von einer eigentlichen Aufklärung und Lösung der Entstehung und der Ursache dieser Krankheitsformen entfernt haben, da die durchaus unrichtigen Ansichten der ersten Forscher und die in den ersten mikroskopischen Untersuchungen vollständig irrtümlich aufgefassten Vorgänge über das Gewebe und den Bau der Geschwülste, speziell der Epithelgeschwülste, von allen Nachuntersuchern — ohne Ausnahme — bis zur heutigen Stunde beibehalten worden sind. Aus diesen irrtümlichen Anschauungen herauszukommen und ein richtiges Bild der gesamten Vorgänge des Baues und des Gewebes der Geschwülste zu erhalten, ist mir erst nach und nach durch die mühevollsten und umfangreichsten Studien gelungen.

Denn da auch ich in diesen irrtümlichen Lehren auferzogen war, so ist mir bei meinen ersten Untersuchungen der Ursache der Krebsgeschwülste über die Richtigkeit der bisherigen, in der pathologischen Histologie der Geschwülste allgemein anerkannten und herrschenden Anschauungen auch niemals ein Zweifel gekommen. Ja, als ich bereits durch Auffinden der ersten einwandsfreien, kleinen Formen eines Parasiten im Krebsgewebe mit Sicherheit denselben infolge seiner Lage im Gewebe (vgl. meine erste Abhandlung Tafel IV, und in diesem Werke Tafel VI—VII Fig. 18—23) in ätiologische Beziehung zu den Krebsgeschwülsten stellen konnte, habe ich erst noch zahlreiche Geschwülste der verschiedensten Art und Form zum Studium der weiteren Entwicklung dieser Parasiten machen müssen, bevor es mir in besonders sorgfältig hergestellten Präparaten und in — ich darf wohl sagen — besonders glücklichen Stunden gelang, das Geheimnis, das über diesem ganzen so dunklen Gebiete lag, zu enthüllen und eine ebenso natürliche, wie selbstverständliche Lösung aller Fragen über die Entstehung und den Bau nicht nur der Krebsgeschwülste, sondern aller noch so verschiedenen gutartigen und bösartigen Geschwülste zu bringen. Denn dass die Aufhellung

der Ursache der Geschwülste zugleich eine Aufhellung und Aufklärung der Entstehung und des gesammten Baues aller noch so verschiedenen Geschwulstformen geben musste, konnte wohl von vornherein angenommen werden, wenn überhaupt die Geschwülste eine parasitäre Ursache hatten.

Um nun die eigentliche Aufklärung über alle diese Fragen zu bringen, dürfte es wohl notwendig sein, dass ich Schritt für Schritt aufeinanderfolgend die vorliegenden Tatsachen mitteile. Ich werde daher nach einigen geschichtlichen Bemerkungen erst einmal den Begriff einer Geschwulst feststellen und dann, nachdem wir die Bedingungen, unter denen die Erreger der Geschwülste zu finden waren, kennen gelernt haben, an der Hand des beifolgenden mikroskopischen Atlases, die Erreger in ihrem Bau, ihren verschiedenen Formen und Vorkommen (äusseren Formveränderungen, Grössenunterschieden u. a.) sowie in ihrer gesamten Entwicklung, wie sie im Gewebe der Menschen und Säugetiere verläuft, eingehend besprechen. Nachdem wir so eine gründliche Kenntnis der Parasiten und ihrer Entwicklung im Gewebe besitzen, werde ich — wiederum an der Hand des beifolgenden mikroskopischen Atlases — zeigen, wie und warum Geschwülste überhaupt entstehen, was Geschwülste sind, zeigen, wie sich der Bau der Geschwülste gestaltet, weshalb wir so untereinander verschiedenartige Geschwülste besitzen, das eine Mal ein „spitzes Condylom“ z. B. und ein anderes Mal „ein Adenom“, aus welchem Grunde der eine Tumor „gutartig“ bleibt und der andere in einen „bösartigen“ übergeht; und ich werde neben den anderen zu erörternden Fragen, so über das Wachstum der Geschwülste u. a., schliesslich beweisen, dass eine gutartige Geschwulst im allgemeinen keine sekundären Geschwülste im Körper (Metastasen) erzeugen kann, während die bösartigen meist durch die Metastasenbildung den Tod der erkrankten Individuen verursachen. Vor unseren Augen wird sich auf diese Weise — indem wir immer streng den Tatsachen folgen — ein gänzlich anderes Bild des Gewebes der Geschwülste aufrollen, als das, welches wir heute kennen lernen und lehren.

Wir werden freilich hierbei die Grundpfeiler der heutigen Auffassung des Gewebes der Geschwülste, so wie sie vor allem von R. Virchow aufgestellt sind, erschüttern und zum grössten Teil die

bisherigen Anschauungen völlig aufgeben müssen. Denn wenn die Auffindung der Erreger (Bakterien) von anderen Krankheitsformen (Tuberkulose, Typhus u. a.) das histologisch bekannte Bild derselben nicht verändert, sondern uns nur erklärt hat, so bringen es die Mitteilungen über die Erreger der Geschwülste, besonders über ihre Entwicklung mit sich, dass zugleich die Anschauungen, die heute in der pathologischen Histologie der Geschwülste herrschen, grösstenteils als irrtümlich sich herausstellen.

Wie gross diese Irrtümer in der bisherigen Anschauung des Gewebes der Geschwülste sind, markiert sich besonders durch die eine Tatsache, dass man grosse mächtige Parasitenschläuche (Tafel IV—V), die zur Verteidigung und im Kampfe gegen die Parasiten vom Gewebe mit Gewebszellkernen umgeben werden, stets für entstehende und wuchernde Drüsen (!) des normalen oder veränderten menschlichen Gewebes (Krebsgewebes) gehalten hat. Freilich dürfte es uns zunächst nicht leicht fallen, Lehren, die ein halbes Jahrhundert dieses Gebiet in rein histologischen Fragen beherrscht haben, zu verlassen; aber wir werden dies um so eher tun, wenn wir erkennen, dass gerade der weitere Verfolg dieser Studien über die Ursache der Geschwülste und zwar die Verfolgung der Entwicklung der Erreger von Geschwülsten ausserhalb des Gewebes schliesslich dazu führen musste und führte, den Aufenthaltsort derselben und die Art der Infektion mit ihnen zu erforschen, so dass wir nunmehr imstande sind, uns vor jeder Infektion mit den Erregern der Geschwülste d. h. vor der Entstehung jeder echten Geschwulst sicher zu schützen.

Wir sehen somit, dass allein dasjenige Moment, das bisher in der Pathologie der Geschwülste von zahlreicher Seite als ein durchaus nebensächliches man sich hinzustellen bemüht hat, die Ursache derselben, sich als das wichtigste, und zwar für alle Fragen der Pathologie dieses Kapitels der medizinischen Wissenschaft erweist, — und wir lernen hieraus, dass man nie sein Ohr neueren Forschungen verschliessen soll, und dass die grösste Sicherheit und alles Selbstbewusstsein vor der Wahrheit in der Wissenschaft doch schliesslich nicht bestehen kann.

B. Geschichtliches.

Als die Erkenntnis eines Zusammenhanges der Geschwülste mit dem Muttergewebe gegeben war, und die Bedeutung der Aufklärung des ganzen Gebietes allein durch die Histologie die gesamte medizinische Welt durchdrungen hatte, begann man, nachdem allmählich ein Überblick über die einzelnen Geschwülste gewonnen war, auch der Frage, die ja die wichtigste, wie bei allen Krankheitserscheinungen, so auch bei den Geschwülsten ist, der Frage nach der Ursache ein wenig näherzutreten, und zwar drängte sich, wie dies ja auch in der Natur der Sache lag, zuerst die Frage nach der Ursache und dem Grunde der Entstehung einer Geschwulst besonders bei denjenigen Tumoren auf, die infolge des tödlichen, oft unter so furchtbaren äusseren Umständen eintretenden Endes der Individuen, welche mit ihnen behaftet waren, als die „bösartigen“ bezeichnet worden sind.

Es darf nun nicht wundernehmen, wenn die ersten Versuche zur Aufklärung über die Ursache und die Entstehung von bösartigen Geschwülsten immer nach den Punkten zustrebten und auf denjenigen Anschauungen basierten, die in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts alle naturwissenschaftlichen Forscher ausfüllten, und die ihren Stempel auf alle damaligen Arbeiten und Publikationen gedrückt haben.

Die Ansicht der Entstehung eines organischen Lebewesens aus einer toten Materie, aus einem vollständig anorganischen Stoffe und die damit verbundene Anschauung, dass, wie gross und mannigfaltig die Lebensorganismen in der Naturwelt sich auch darbieten, sie doch alle ursprünglich aus einem zufälligen „irgend Etwas“ entstanden sein können, dass also ein blinder Zufall überall in der Entstehung von Organismen waltet — eine Anschauung, die eine durchaus fatalistische Weltanschauung in sich schliesst —, war es nämlich, welche auch die

ersten diskutablen Ansichten über die Ursache der Geschwülste meiner Meinung nach beherrscht hat und bis auf den heutigen Tag beherrscht, so dass man hieraus ersehen kann, wie auf unrichtigen Grundsätzen aufgebaute, allgemeine naturwissenschaftliche Richtungen noch Jahrzehnte nachzuwirken, wie die Worte derjenigen, die sie ausgesprochen, auf einzelnen Gebieten selbst bis in die Zeiten nachzuhalten vermögen, in denen man schon lange die Unrichtigkeit solcher ursprünglichen Anschauungen erkannt hat, und schon längst neue Forscher neue Systeme geschaffen haben.

Man hatte freilich die Ansicht Bichats, der die bösartigen Geschwülste für einen dem menschlichen Körper durchaus fremden Körper (parasitischen Körper) hielt, gänzlich verlassen, und es war, dem Grundsatz „*omnis cellula e cellula*“ folgend, der genetische Zusammenhang der Geschwulstzelle mit der normalen Gewebszelle festgestellt worden. Aber trotz dieser Feststellung und trotz des Versuches der Aufklärung jedes entstehenden Geschwulstgewebes auf Grund dieses damals neuen und so wichtigen Lehrsatzes haben gerade diejenigen, die das Gewebe der Geschwülste aufzuhellen versucht haben, bei der Frage und bei der Erörterung der eigentlichen Ursache der Geschwülste Theorien aufgestellt, die mehr oder minder in solchen früheren fatalistischen Weltanschauungen über das Leben und über die Krankheiten wurzelten.

Denn was sind die bis in die neueste Zeit ausgesprochenen Ansichten verschiedener Pathologen über die Ursache der Geschwülste anderes, als die Anschauung, dass bei der Entstehung einer Geschwulst ein blinder Zufall waltet, dass die Ursache derselben als ein durchaus nebensächliches Moment zu betrachten sei, und wir uns mit der Tatsache der Entstehung von Geschwülsten als solcher bei einer grossen Anzahl von Individuen, die zum grössten Teil an denselben zugrunde gehen, abfinden müssten? Die Tumoren, die so furchtbar auf den ganzen Organismus derjenigen, die von ihnen befallen werden, wirken, sollen ohne jeden äusseren oder eigentlichen Grund entstehen? Sie sollen entstehen, wie Cohnheim lehrte, dass irgendwelche embryonale Zellen, die bei der Entwicklung des Körpers an dieser oder jener Stelle in ihrem ursprünglichen Zustande liegen geblieben

sind (!), plötzlich, nachdem der Mensch das dreissigste oder vierzigste Lebensjahr überschritten hat, sich wie rasend zu entwickeln beginnen, indem sie das Werk, das ihre eigenen Schwesterzellen hervorgebracht und durch die Weisheit der Natur zu einem so vollendeten gestaltet haben, zerstören und im eigentlichen Sinne des Wortes auffressen? Eine Zelle, die bei unserer Entwicklung sich nicht ganz oder nur teilweise ausgebildet hat, soll plötzlich, nachdem wir erwachsen sind, in sich selbst oder in ihrer Umgebung den Anstoss zu einer weiteren Entwicklung geben, und zwar derartig, dass sie, der oder deren Schwesterzelle wir doch unsere ganze Entstehung, unser ganzes Werden und Sein verdanken, das Werk, das sie selbst mit herzustellen geholfen hat, einfach grund- und zwecklos unter den schrecklichsten äusseren Erscheinungen zugrunde richtet? Denn wir glauben, oder glaubten vielmehr zu wissen, dass die Zellen einer bösartigen Geschwulst zerstörend auf das umgebende Gewebe wirken und vernichtend vorwärts gehen, so dass der eigene Körper nach diesen Anschauungen von seiner eigenen Zelle, d. h. von sich selbst zerstört und aufgefressen werden soll.

Es ist von besonderem Interesse, zu sehen, dass diejenige Schule, deren Begründer sich lange Jahre bemüht hat, mit solchen, den Beginn des vorigen Jahrhunderts allgemein ausfüllenden Anschauungen aufzuräumen, und der mit das Hauptverdienst besitzt, dieselben beseitigt zu haben, gerade auf diesem, ihrem speziellen Arbeitsgebiete durch gleichfalls fatalistisch zu nennende Ansichten alle folgenden Jahrzehnte bis zu der jetzigen Zeit mit den Anlass zu diesen und anderen so merkwürdigen Behauptungen über die Ursache der Geschwülste gegeben hat. Denn es gibt keine von einzelnen Vertretern der pathologischen Anatomie über die Ursache irgendwelcher Geschwülste aufgestellte Theorie, die nicht als eine, auf fatalistischem Glauben fussende bezeichnet werden muss. Denn auch die von Ribbert gegebene Erklärung über die Ursache der bösartigen Geschwülste, die besagte, dass Zellen des eigenen Körpers deswegen die Geschwülste verursachen, weil sie durch irgendwelche zufälligen Vorgänge aus ihrem normalen Zusammenhange gebracht würden, hält sich ebenso, wie die von Marchand noch vor einigen

Jahren aufgestellte Behauptung, dass durch Ausschaltung der regulatorischen Wachstumszentren dem weiteren Wachstum der Zellen des Gewebes kein Einhalt getan wird, und sie daher weiter zu wuchern und die Geschwülste zu verursachen imstande wären, innerhalb solcher fatalistischer Anschauungen. Selbst auch den Glauben, dass ein kleiner Stoss, ein geringer Schlag unsere Zellen, die dazu da sind, uns zu ernähren, uns zu schützen und uns gegen alles, was von aussen an uns herantritt, zu verteidigen, in eine solche Wut versetzen soll, dass sie gegen uns selbst d. h. gegen ihr eigenes Gewebe ihre Angriffe richten, muss man ebenso als einen unmöglichen bezeichnen. Denn stets bleibt die Tatsache, dass z. B. die Krebszelle, die gegen ihr eigenes Gewebe derartig wuchern und wirken soll, dass sie von dem eigenen Gewebe, aus dem sie hervorgegangen, frisst und frisst, so lange bis der Mensch dem Tode anheimfällt ohne eigentlichen Grund, ohne jeden Zweck, eine unseren natürlichen, wie durch die Wissenschaft aller Gebiete und aller Jahrhunderte nunmehr festgestellten Anschauungen, dass nämlich nichts in der Welt mit unheimlichen oder mit teuflischen Dingen zugeht, so zuwiderlaufend, dass man es gar nicht für möglich halten sollte, dass so phantastische und übernatürliche Ansichten in unserem aufgeklärten Jahrhundert überhaupt noch Glauben gefunden haben. Denn mit „teuflischen Dingen“ müsste es ja geradezu zugehen, wenn wir, sobald wir das dreissigste oder vierzigste Lebensjahr vollendet haben, nun in stumpfem Fatalismus uns dem Geschick, von unseren eigenen Zellen ohne jeden Grund aufgefressen zu werden, ergeben müssten.

Gewiss hat es und wird es auf allen Gebieten Männer geben, die sich mit besonderer Vorliebe solchen Theorien zuneigen, die mit natürlichen Erscheinungen in Widerspruch stehen, mit Theorien, deren zum Teil geistvolle Spekulation nicht imstande ist, sie des Phantastischen zu entkleiden, und welche dann die Wahrheit, sobald sie hereinzubrechen scheint, mit aller Macht zu bekämpfen suchen; aber ebenso gewiss ist es, dass die gesamten Ansichten der Vertreter solcher fatalistischer Anschauungen, wie sie in unserer Zeit auf dem Gebiete der Ursache der Geschwülste in krassester und schärfster Form durch Autoren wie Rindfleisch, Ribbert, Borst u. a. zum Ausdruck ge-

kommen sind, und wie sie durch die Mitteilungen Kellings, dass „Hühnereizellen beim Menschen echte Geschwülste erzeugen“, nicht phantasievoller ausgedacht werden konnten, denjenigen, die in der Wissenschaft nichts Geheimnisvolles und nichts Phantastisches sehen — und wenn sie noch so vereinzelt dastehen — als geradezu ungeheuerlich erscheinen müssen. Auf allen Gebieten herrscht Aufklärung, auf allen Gebieten ist man von der Erkenntnis durchdrungen, dass alles auf natürlichem Wege und mit natürlichen Dingen geschieht, aber das Gebiet der Geschwülste haben verschiedene Vertreter der pathologischen Anatomie mit einem geheimnisvollen Dunkel zu umgeben verstanden, das ebenso unfruchtbar für jede weitere Aufklärung, wie unheilvoll für die Menschheit geworden ist.

Ja ich glaube sogar, dass man bereits nach einem Jahrzehnt, wenn man sich dieser bisherigen Ansichten über die Ursache der Geschwülste erinnern wird, dass der Mensch machtlos und voller Furcht diesen Krankheitserscheinungen gegenüberstehen musste, ohne jede Hoffnung auf eine Abwehr und Abwendung derselben, es für eine Sage halten wird, dass so fatalistische Ansichten noch am Anfange unseres Jahrhunderts fortgesetzt von ernsthaften und exakten Forschern gelehrt und von vielen, wenn nicht fast allen Naturforschern geglaubt worden sind. Denn die überwiegende Mehrzahl der Naturforscher und Ärzte hält an diesen fatalistischen Anschauungen ja auch heute noch fest und besonders diejenigen, deren Worte heute als massgebend gelten, und die daher auch die öffentliche Meinung beherrschen, sodass der Glaube des unabwendbaren Übels der „von selbst ohne besondere Ursache“ entstehenden und so verderblich wirkenden Geschwülste nur ein wenig von mir in den letzten Jahren hat erschüttert werden können.

Bei diesen so unfruchtbaren und so fatalistischen Anschauungen über die Ursache und die Entstehung der Geschwülste, die stets durch Vertreter der pathologischen Anatomie (mit rühmlichen Ausnahmen v. Recklinghausen) zu herrschenden gemacht wurden, sind aber dennoch, besonders im Laufe des letzten Jahrzehnts, vereinzelte Stimmen laut geworden, die den Grund zu der Entstehung einer

Geschwulst in äusseren Ursachen suchten, und zwar — es war das wohl infolge des damaligen Entstehens eines neuen Zweiges der medizinischen Wissenschaft, der Bakteriologie, erklärlich — in dem „Reiz“, den Mikroorganismen auf unser Gewebe ausüben sollten, womit ja auch die Vermutung einer parasitären Ursache ausgesprochen war. Diese Ansichten haben nun im Laufe der Jahre eine grosse Anzahl Publikationen gezeitigt, die ein trauriges Kapitel auf dem Gebiete wissenschaftlicher Forschungen bilden. Denn ohne irgendwelche Begründung, ohne irgendwelche sorgfältige Studien, die ja bei dieser so schwierigen Frage gar nicht sorgfältig genug angestellt werden konnten, wurden nun alle möglichen Mikroorganismen in ursächlichen Zusammenhang mit den Geschwülsten gebracht. Die verschiedensten Bakterien, die merkwürdigsten Protozoen und dazwischen wiederum die Hefezellen (ja selbst von ein- und denselben Autoren durcheinander), die alle in und aus Geschwülsten angeblich gewonnen waren, wurden nun als die erbittertsten Feinde der Menschen hingestellt. Ein „Rophalocephalus“ wechselte bald mit einer „Leydenia gemmipara Schaudinn“¹⁾ ein Bazillus mit einem Mikrokokkus, eine Hefeart mit einer anderen, kurz, es gibt kaum irgendwelche „Parasitenformen“, welche nicht im Laufe der letzten Zeit in ätiologischem Zusammenhang mit Krebsgeschwülsten genannt worden sind.

Bei solchen Mitteilungen, die der oberflächlichsten Kritik nicht standhalten konnten, durfte es freilich nicht wundernehmen, dass zäher denn je an einer nicht parasitären Ursache der Krebsgeschwülste festgehalten wurde. Ja selbst einige sorgfältigere Arbeiten, wie die von Soudakewitsch, Foa, Sawtschenkow, Ruffer und Walker

1) Diese „Rhizopoden“, die in der Ascitesflüssigkeit zweier an Leberkrebs erkrankten Individuen von Schaudinn „entdeckt“ worden sind, sollen nach neuerer Angabe dieses Zoologen ursprünglich „andere Darmparasiten“ sein, die angeblich durch die Darmwand durchgewandert (!) sind; dass diese „Rhizopoden“ in der Ascitesflüssigkeit vorkommende Krebszellen sind, habe ich bereits (nach genauer Nachprüfung) früher mitgeteilt; die neue Wendung, die daher der Entdecker dieser „Parasiten“ seinem Irrtum zu geben versucht, erklärt uns auch so manche seiner mitgeteilten zoologischen Beobachtungen, die ausser Sch. kein objektives, mikroskopisches Auge hat sehen können. (Vergl. meine Bemerkungen im I. Teil unter: der Bau des Kerns der Protozoen und die Entwicklung der Sporozoen.)

Ruffer und Plimmer u. a. konnten nicht den geringsten Einfluss auf diese Ansichten ausüben, da ihnen jede Beweiskraft für irgendwelche Befunde fehlte, und da sie somit das Chaos und den Wirrwarr, der sich auf diese Weise auf dem Gebiete der Ursache der bösartigen Geschwülste allmählich herausgebildet hatte, nur noch vergrösserten. Es muss daher bei aller Objektivität über die bisherige Literatur der Ursache irgendwelcher echten Geschwülste das Urteil ausgesprochen werden, dass trotz dieser allmählich an Zahl ständig wachsenden Publikationen es auch nicht eine einzige Veröffentlichung, nicht einen einzigen Vortrag, nicht eine einzige Arbeit gibt, in der wirklich eine Beweiskraft für die darin enthaltenen Behauptungen gebracht worden ist, oder welche zu irgend einer Klärung in dieser ganzen Frage beigetragen hat, ein Urteil, 'das von anderer Seite kurz vor meiner ersten Veröffentlichung in die Worte zusammengefasst ist, „dass es fast den Eindruck mache, als wolle jeder nur schnell veröffentlichen, um ja auch mit dabei zu sein, wenn der Erreger der Geschwülste wirklich gefunden wird“. (v. Hansemann.¹⁾)

Denn wie völlig anders die Erreger der Geschwülste aussehen, als selbst von exakten Forschern (Gegnern oder Anhängern dieser Theorie) bei Einräumung der „Möglichkeit einer parasitären Ursache der Krebse“ angenommen worden ist, und wie gerade durch sie und durch ihre gesamte, so verschiedenartige und das grösste Interesse bietende Entwicklung nicht nur die Ursache der gutartigen und bösartigen Geschwülste, sondern auch der gesamte Bau der verschiedenen Geschwülste, ihr Wachstum, wie alle anderen Fragen erklärt werden, und welche grossen Irrtümer bisher in der Auffassung der Histologie der Tumoren überhaupt herrschen, sollen die folgenden Mitteilungen nunmehr zeigen.

1) Die sehr schnell wechselnden Ansichten dieses Autors beeinträchtigen freilich auch einzelne seiner treffenden Bemerkungen und richtigen Anschauungen in erheblichem Masse.

C. Bestimmung des Begriffes „Geschwulst“.

Während man in früherer Zeit unter einer Geschwulst nicht allein Formveränderungen des Körpers, die ein wirkliches Gewebe enthielten, sondern auch einfache Schwellungszustände und Körperdefekte verstand, wurden in neuerer Zeit diejenigen Tumoren, die „Neubildungen“ enthalten, unter dem Namen „Geschwülste“ zusammengefasst. Aber auch über den heutigen Begriff einer Geschwulst herrschen nicht übereinstimmende Ansichten. So wollen die einen diejenigen Neubildungen, welche die bekannten Infektionsgeschwülste (Syphilom u. a.) darstellen, (ebenso wie alle entzündlichen Proliferationen), von den eigentlichen Geschwülsten ausschliessen; andere wiederum sind der Ansicht, dass viele solcher Neubildungen schon deswegen nicht auszuschliessen sind, weil oft „Übergänge von einem zum anderen die Abgrenzung praktisch verhindern“ (v. Hanseemann). Borst will unter einem echten geschwulstbildenden Prozess „ein ohne nachweisbare Ursache entstehendes, örtlich exzedierendes, eigenmächtiges und selbständiges, zweck- und zielloses Wachstum von Zellen und Geweben, welches ein in morphologischer und biologischer Beziehung mehr oder weniger atypisches Produkt liefert“, verstehen.

Herrschen daher auch heute noch über den Begriff Geschwulst durchaus nicht einheitliche Ansichten, so sehen wir, wie verschiedenartig auch die einzelnen Definitionen sind, die man bisher versucht hat, in der Auffassung dieser Krankheitserscheinungen zu geben, dass der ausschlaggebende Faktor hierfür d. h. dasjenige Moment, das man zur Bestimmung des Wortes Geschwulst herangezogen hat, in jedem Falle einzig und allein die Morphologie stets bisher gewesen ist, wenn dieselbe auch zu keinem allgemein anerkannten Resultat geführt hat. Denn, wie schon hervorgehoben, ist in der Tat nicht

immer die Abgrenzung einer entzündlichen Proliferation z. B. von einer Geschwulst beim ersten Beginne derselben sicher zu stellen, oder aber bei dem Entstehen einer Geschwulst aus einer entzündlichen Proliferation genauer zu sagen, an diesem oder jenem Punkte hört die entzündliche Proliferation auf, während die Geschwulstbildung einsetzt.

Wollten wir aber auch fernerhin die Geschwulst nur mit der Ansicht des Histologen definieren, und zwar auf Grund derjenigen neuen und wichtigen Tatsachen, die ich nunmehr mitteilen werde, so würden wir doch mehr oder minder zu einer Bestimmung dieses Begriffes gerade das Gegenteil der bisherigen Ansichten aussprechen müssen. Denn wenn wir z. B., was ich noch beweisen und zeigen werde, jedes Wort, das Borst als die Definition einer Geschwulst hinstellt, direkt umkehren, und den direkten Gegensatz zu seinen obigen Worten und zu dem Inhalt seiner Definition aufstellen, so würden wir eine richtige Bestimmung des Begriffes Geschwulst vom rein morphologischen Standpunkte ziemlich genau treffen. Denn eine echte Geschwulst entsteht nie ohne Ursache, sie wächst nie eigenmächtig und selbständig, das Wachstum ihrer Zellen und ihres Gewebes ist niemals zwecklos, niemals ziellos!

Aber es würde nach den vorliegenden Mitteilungen merkwürdig erscheinen, wollte ich zur eigentlichen Bestimmung des Begriffes Geschwulst den rein morphologischen Standpunkt beibehalten. Denn wie bedeutungsvoll und wichtig an sich das Gewebe, der Bau und das Wachstum der verschiedenartigen Geschwülste ist und besonders noch in ihren steten innigen Beziehungen zur parasitären Ursache, so setzen uns dennoch die vorliegenden Mitteilungen darüber hinweg, zur Erklärung des Begriffes Geschwulst die Morphologie als ausschlaggebend zu betrachten. Denn diese Mitteilungen beweisen, dass jede echte Geschwulst durch einen Parasiten verursacht und bedingt wird, der einer neu gefundenen Gruppe von Sporozoen, die ich als Histosporidien bezeichnet habe, angehört. Eine Vermehrung von Zellen und des Gewebes, die nicht durch diese Histosporidien hervorgerufen wird, wird sich niemals zu einer echten Geschwulst auswachsen,

und eine echte Geschwulst wird und muss stets die neu gefundenen Parasiten in dieser oder jener Entwicklungsform aufweisen. Wir sehen hieraus, dass die Erklärung einer echten Geschwulst nur auf der Ätiologie fusst und durch sie fest bestimmt wird, und dass demnach unter **einer echten Geschwulst stets nur eine solche Geschwulst bezeichnet werden muss, die durch die Histosporidien hervorgerufen wird.** Alle Schwellungszustände, alle auf unbekannten, wenn auch anderen infektiösen Ursachen zurückzuführende Geschwülste (wie Syphilom u. a.) sind daher nicht als echte Geschwülste zu bezeichnen; genau wie wir unter einer Malariaerkrankung nur eine solche verstehen, die durch die Hämosporidien, die Erreger der Malariakrankheiten, hervorgerufen wird. Alle Blutkrankheiten, und wenn sie noch soviel Ähnlichkeit in ihren Fieberintervallen mit der Malaria zeigen würden, die nicht durch Malariaparasiten hervorgerufen werden, können auch nie als Malariaerkrankungen aufgefasst werden.

Es soll also hiermit zunächst festgestellt sein, dass unter einer Geschwulst eine solche Vermehrung von Zellen und ein solches Wachstum des Gewebes bezeichnet werden muss, welches die Histosporidien zur Ursache hat!

Nun habe ich vorher in den einleitenden Worten erwähnt, dass die „Bösartigkeit“ vieler Geschwülste, die den Tod der Individuen, die mit denselben behaftet sind, früher oder später fast immer zur Folge hat, den Grund und die Veranlassung trotz aller bisher vorherrschenden fatalistischen Anschauungen auf diesem Gebiete dazu gab, dass einzelne Stimmen laut wurden, die an eine äussere Ursache derselben, speziell an eine parasitäre zu glauben schienen. Besonders die Krebsgeschwülste sind es gewesen — schon wegen ihres viel zahlreicheren Vorkommens als die anderen bösartigen Tumoren — welche diesen Gedanken bei Einzelnen hervorgerufen haben. Gewiss war es gut und richtig, erst einmal eine Geschwulstart und eine bestimmte Gruppe von Geschwulstformen, in diesem Falle also solche, die aus dem Epithelgewebe entstehen und „bösartig“ verlaufen, zu untersuchen, um dann diese Untersuchungen auch auf andere Geschwulstformen und schliesslich auf alle auszudehnen, und so ein einheit-

liches Bild über die Ursache der Geschwülste zu erhalten, wie ich das bereits in meiner ersten Abhandlung auseinandergesetzt habe. Aber durchaus unrichtig war der Gedanke, zu glauben, dass die Krebsgeschwülste eine von anderen bös- oder gutartigen Geschwülsten völlig verschiedene Ursache haben; und diejenigen, die in diesem Glauben Institute¹⁾ u. a. für Krebsforschung allein gründeten, zeigten dadurch von vornherein, dass sie das Wesen und die eigentliche Beschaffenheit dieses ganzen Gebietes gar nicht beherrschten; denn wir können in sehr zahlreichen Fällen überhaupt nicht trotz aller mikroskopischen Kenntnisse sagen, hier liegt eine gutartige und dort eine bösartige Epithelgeschwulst vor, wir wissen auch, dass Hunderte von epithelialen Geschwülsten, die nicht nur zuerst gutartig klinisch verlaufen, sondern auch morphologisch den Eindruck einer gutartigen Geschwulst machen, früher oder später in bösartige Geschwülste sowohl ihrem Verlaufe als dem mikroskopischen Bilde nach übergehen, so dass wir, wenn wir nicht gutartige Geschwülste, so lange sie gutartig sind, excidierten, niemals mit Sicherheit sagen können, diese Geschwulst wird nie eine bösartige. Und wir sehen auch hieraus, dass es oft keine bestimmte und sichere Abgrenzung zwischen einem gutartigen und bösartigen Tumor gibt (z. B. zwischen einem Adenom und Adenokarzinom, aus welchem Grunde, werde ich noch bei der Schilderung der Entwicklung der Erreger der Geschwülste zeigen), so dass man unmöglich nur Institute zur Erforschung der einen

1) Auch will man neuerdings Krankenhäuser für an Krebs leidende Menschen errichten in der Ansicht, dass die Krebskranken eine Ansteckungsgefahr (!) für ihre Mitmenschen bilden (Czerny). Eine solche Ansicht und Absicht, die also die an Krebs erkrankten Individuen vor möglicher Berührung mit ihren Mitmenschen bewahren soll, muss ich auf Grund meiner Arbeiten als eine jeder wahren Humanität im höchsten Grade zuwiderlaufende bezeichnen. Denn eine Gefahr für eine Infektion eines gesunden Menschen, durch einen an Krebs erkrankten besteht im allgemeinen nicht! (vergl. in Folgendem die Lebensweise der Erreger der Geschwülste). Es würde demnach durch die Kasernierung z. B. von Krebskranken zugleich eine Isolierung solcher armen, mit Geschwülsten behafteten Individuen infolge der Furcht vor einer Infektion hervorgerufen werden, welche durch die vorliegenden Untersuchungen als eine durchaus unnötige sich erweist. Die Ansicht Czernys erscheint um so unbegreiflicher und merkwürdiger, als einwandfreie Fälle von Ansteckung eines gesunden Menschen durch Krebskranke meiner Kenntnis nach auch in der Literatur bisher nicht mitgeteilt sind.

Geschwulstart gründen konnte, ohne eine künstliche Trennung und Spaltung auf diesem ganzen Gebiete der Geschwülste hervorzurufen, die nicht existiert, und die zu ausserordentlich merkwürdigen Ansichten in allen diesen Fragen und dadurch zu einem immer grösseren Wirrwarr führen musste. Denn die Bezeichnung „Krebsgeschwulst“ ist doch nur als eine zufällige eingeführt und umfasst doch in keiner Weise die verschiedenartigen, bösartigen Geschwülste. Und wenn auch ätiologische Befunde, die zuerst — und besonders infolge des häufigen Vorkommens von Krebsgeschwülsten im Verhältnis zu anderen Geschwulstformen — nur in Karzinomen gemacht wurden, durchaus selbständig als solche zu publizieren die Berechtigung vorlag, um erst einmal einen Grund zu schaffen, auf dem weiter gebaut werden konnte, in gleicher Weise, wie auch das Wachstum und die Morphologie des Karzinoms allein einer Besprechung unterzogen werden kann, so durfte man doch niemals so die Krebsgeschwülste von dem ganzen Gebiete aller anderen Tumoren scheiden, dass die Vorstellung erweckt werden musste, dass sie eine Ursache haben, die grundverschieden ist von anderen bösartigen, und selbst von allen Tumoren. Denn dass auch die Ansicht, dass selbst bei der Einräumung der „Möglichkeit“ einer parasitären Ursache der bösartigen Geschwülste die echten Mischgeschwülste (teratoiden Geschwülste) in jedem Falle eine Ausnahme bilden und nicht parasitärer Natur im Gegensatz zu allen Tumoren sein sollten, durchaus hinfällig sein muss und ist, habe ich bei diesen Bemerkungen schon ganz ausser Betracht gelassen.

Freilich ist für denjenigen, der tiefer in den Bau des gesamten, so grossen Gebietes der Geschwülste eingedrungen ist, auch die Annahme, dass, wenn eine echte Geschwulst eine parasitäre Ursache hat, die andere sie nicht haben soll, ganz gleich, ob die eine an der Brustdrüse einer vierzigjährigen Patientin, die andere durch die noch nicht ausgebildeten Keimblätter entsteht, geradezu unmöglich. Denn der Unterschied dieser genannten Geschwülste besteht doch nur darin, dass in dem einen Fall die Zellen und das Gewebe einer Brustdrüse, in dem anderen die Elemente eines noch nicht ausgebildeten und vollendeten Organismus zu einer Geschwulst

auswachsen und zum Teil eine Geschwulst ausmachen, was doch nur in der verschiedenen Lokalisation der Entstehung der Geschwülste seinen Grund findet; denn man kann doch nicht gut verlangen, dass von Keimblättern abstammende Zellen genau dieselbe Form einer Geschwulst hervorrufen sollen wie die Epithelien der Brustdrüse. Und weshalb daher die zum Teil durch Vermehrung, Vergrößerung und unregelmässiges Wachstum der Epithelien der Brustdrüse, des Magens u. a. hervorgerufene Geschwulst eine andere Ursache haben soll, als eine durch genau dieselbe Art der Entstehung charakterisierte Geschwulst, nur mit dem Unterschied, dass letztere durch Derivate der Keimblätter (mehrerer oder eines einzelnen) teilweise zusammengesetzt wird, ist mir an sich durchaus unverständlich. Ich werde noch ausführlich hierauf bei der Besprechung der Entstehung und des Baues der einzelnen Geschwülste zurückkommen.

[Ich habe stets bei dem Satz, dass „das Gewebe dieses oder jenes Organs eine Geschwulst ausmacht oder zusammensetzt“, das Wort „zum Teil“ hinzugefügt, weil, wie wir noch sehen werden, sich jede Geschwulst morphologisch überhaupt nur zum Teil aus Gewebselementen zusammensetzt, während sie zum anderen (vielfach grösseren) Teil aus den tierischen Parasiten (den sich entwickelnden Histosporidien) besteht.]

Es gibt also nach dieser meiner Auffassung, um dies nochmals festzustellen, keine Geschwulst, die als eine solche aufzufassen und zu bezeichnen ist, an oder in dem Körper eines Menschen oder Säugetieres, die nicht durch die Histosporidien hervorgerufen und erzeugt wird, wodurch der Begriff „Geschwulst“ bestimmt ist.

D. Die Histosporidien.

Als ich mich an die Aufgabe, die Ursache der Geschwülste, insbesondere der Krebsgeschwülste zu erforschen, heranwagte, musste ich wohl dem durchaus natürlichen und selbstverständlichen Gedanken Folge geben, dass, wenn der Krebs durch einen Parasiten, welcher Natur er auch sei, hervorgerufen würde, derselbe zunächst einmal sicher und einwandfrei in dem Gewebe als solchem festgestellt und anschaulich gemacht werden müsste. Dieser natürliche Gedanke wurde ausserdem durch wissenschaftliche Experimente in mir gestärkt, da ich durch verschiedenste Versuche (wie ich sie in meiner ersten Arbeit geschildert habe) in Erfahrung gebracht hatte, dass sich alle möglichen Parasiten (Bakterien, Hefezellen, auch Protozoen) aus Geschwülsten zuweilen „züchten“ liessen, die man bei genauerem Betrachten unmöglich als ihre Erreger ansprechen konnte, und als ich ferner bei späteren Untersuchungen fand, dass bei ganz besonders sorgfältig angestellten Versuchen niemals irgendwelche Parasiten aus einer Geschwulst heraus sich gewinnen liessen, welche auch nur im entferntesten mit den eigentlichen Erregern der Geschwülste irgend etwas zu tun hatten.

War also dieser Gedanke, die angenommenen Erreger zunächst im Gewebe als solchem sicher und einwandfrei darzustellen, ein ebenso naturgemässer wie wissenschaftlich begründeter, so stellte sich sofort die Frage auf: wie konnte ich denn einen Parasiten in einer Geschwulst auffinden und welcher Art war der Parasit?

Wir wissen nun aus den gesamten Betrachtungen aller Krankheitsformen, die wir bisher überhaupt im Reiche der Zoologie kennen (über Autoren, die die Krankheiten der Pflanze mit Krankheiten der Tiere vergleichen, um auf Grund dieser Vergleiche ursächliche Forschungen anzustellen, kann man nur den Kopf schütteln), dass Ver-

treter aus dem Reiche der Bakteriologie bei der Frage der Entstehung einer echten Geschwulst als die Ursache derselben gar nicht in Betracht kommen konnten. Denn wir kennen keine einzige Krankheit in dem gesamten Tierreich, die auch nur annähernd mit einer echten Geschwulst zu vergleichen wäre, welche durch ein Bakterium hervorgerufen wird! Ja die Entstehung einer echten Geschwulst, ihr Wachstum, das ganze feinere Gewebe derselben, sowie die Art der Entstehung neuer Geschwulstformen in demselben Körper, liessen daher nicht nur von vornherein das Reich der Bakteriologie bei der Frage der Ursache der Geschwülste gar nicht in Betracht kommen, sondern gaben mir speziell die Überlegung, wie ich sie schon in meiner ersten Arbeit ausgesprochen habe, dass es sich hier um einen ganz neuen, in der gesamten Zoologie wie Botanik unbekannten Parasiten handeln müsste; freilich war es von vornherein klar, dass auch dieser von mir hypothetisch angenommene Parasit einer bestimmten Gruppe von bisher bekannten Lebewesen sich angliedern lassen, bzw. zu ihnen gehören müsste.

Waren also die Bakterien als Erreger von Geschwülsten gänzlich auszuschliessen, so musste mir bei genauerer Betrachtung desjenigen Reiches, aus dem wir ja gleichfalls eine Anzahl Parasiten als Krankheitserreger kennen, sofort auffallen, dass wir aus diesem Reiche einige Vertreter kennen, die tatsächlich etwas ähnliche (nicht gleiche) Geschwulstformen hervorrufen, wie sie die echten Geschwülste der Menschen und Säugetiere darstellen.

Über diese, den echten Geschwülsten der Menschen und Säugetiere ähnlichen Geschwulstformen, wie wir sie bei Fischen u. a. treffen und wie sie von bekannten Protozoen hervorgerufen werden, habe ich bereits in den letzten Mitteilungen des ersten Teils dieses Werkes berichtet. Ich habe dort mitgeteilt, dass wir tatsächlich von Myxosporidien (z. B. *Myxobolus cyprini*), Mikrosporidien (*Nosema lophii*) und auch von Sarcosporidien hervorgerufene Geschwulstformen bei solchen niederen Tieren antreffen, die durch eine Vergrösserung und Vermehrung von Zellen und Gewebe entstehen, und die schliesslich der Degeneration anheimfallen. Ich habe erwähnt, dass das Gewebe von Fischen, in welches solche Sporozoen eingedrungen sind, einen er-

heblichen Umfang annehmen kann, und dass seine Zellen sich oft ausserordentlich vergrössern und vermehren, bis schliesslich, wenn die Kraft eines solchen Tieres erlahmt ist, ein Zerfall derselben eintritt. Freilich kann man ja solche bei Fischen vorkommende Geschwülste, die durch bekannte Sporozoen hervorgerufen werden, den echten Geschwülsten der Menschen und Säugetiere nicht gleichstellen, da die echten Geschwülste der Menschen und Säugetiere eine in ihrem Bau, ihrem Wachstum, ihrer verderbenden Wirkung sowie in ihrer Metastasenbildung von allen uns bisher überhaupt bekannten Krankheiten völlig verschiedene und in sich geschlossene Gruppe von Krankheitsformen darstellen. Aber wenn wir eine echte Geschwulst eines Menschen oder Säugetieres bis auf die einfache Art ihrer Entstehung betrachten, so ist dieselbe, wie bereits hervorgehoben, doch zunächst nichts anderes als eine Vermehrung und eine Vergrösserung von Gewebszellen (wenn dieselbe auch noch so unregelmässig vor sich geht), die so lange besteht, bis eine Degeneration von Zellen eintritt. Insofern kann man also durchaus eine Ähnlichkeit zwischen Tumoren, die durch bekannte Protozoen bzw. Sporozoen bei niederen Tieren hervorgerufen werden, und denen der Säugetiere und der Menschen, die bisher eine unbekannte Ursache hatten, feststellen. Und wenn freilich bisher stets von den Gegnern der parasitären Geschwülste eingewandt worden ist, dass wir keine echten bösartigen Geschwülste kennen, die durch einen Parasiten bedingt sind, so lag ja gerade darin, wie ich das gleichfalls schon am Schlusse des ersten Teiles auseinandergesetzt habe und wie ich das nochmals wiederholen möchte, der ganze Schwerpunkt bei der Frage der Ursache der bösartigen und auch gutartigen Geschwülste. Dieselben bilden doch ein ganzes grosses Reich für sich und es war daher auch von vornherein klar, dass zunächst eine exakte und sichere Auffindung eines tierischen Parasiten in einer echten Geschwulst bei weiteren sorgfältigen Forschungen auch eine Aufklärung für die Ursache der bösartigen Geschwülste überhaupt, wenn nicht für alle Geschwülste würde bringen können; klar, dass es sich um eine ganz neue Form von Parasiten handeln müsste, die, bisher völlig unbekannt, eine infolge ihrer Lebensweise und Entwicklung ganz andere Wirkung,

wie die bisher bekannten Myxosporidien und Mikrosporidien ausüben, aber unter sich ein und derselben Gruppe und derselben Ordnung angehören mussten, weil ja auch die Geschwülste infolge ihrer exzeptionellen Stellung im Reiche der übrigen Krankheiten ein (auch schon in bezug auf ihre bisher so unbekannte Ätiologie) gänzlich abgeschlossenes Gebiet für sich in der Pathologie bildeten. Und so konnte sich infolge der Ähnlichkeit zwischen Geschwülsten niederer Tiere und denjenigen von Menschen und Säugetieren immerhin die Möglichkeit bieten, eventuell vorhandene Parasiten als Erreger der echten Geschwülste der Menschen und Säugetiere in einer, wenn auch ganz neuen, dennoch zu ein und derselben Klasse der einzelligen tierischen Organismen gehörenden Gruppe aufzufinden.

War es also vielleicht aussichtsvoll, oder sprach wenigstens eine, wenn auch noch so geringe Wahrscheinlichkeit dafür, dass, wenn bei der Frage der Ursache der Geschwülste irgendwelche Parasiten in Betracht kämen, diese Parasiten gleichfalls dem Reiche der Protozoenkunde angehören könnten, so fragte es sich nunmehr, wodurch es mir möglich sein würde, derartige Protozoen als solche in einem echten Geschwulstgewebe, speziell Krebsgewebe, zu erkennen? Denn wenn heute jemand auftritt, um Bazillen zu zeigen, so ist doch die erste Bedingung für seine Demonstration, dass das Objekt, welches als Bazillus gezeigt wird, auch die bekannte Form und den Bau eines Bazillus hat (dasselbe gilt für alle Bakterien). Es kam daher sofort als Grundlage für jede weitere Forschung die Forderung in Frage: Gibt es denn überhaupt ein für Protozoen, d. h. für einzellige tierische Organismen charakteristisches Merkmal?

Zur Beantwortung dieser Frage verweise ich auf die in den ersten Kapiteln dieser Mitteilungen dargelegten Tatsachen, die uns gezeigt haben, dass wir nicht nur für einfache Protozoen überhaupt ein genaues charakteristisches Merkmal in dem Bau und der Form ihres Kernes besitzen, sondern dass auch gerade die Sporozoen sich noch durch eine Eigentümlichkeit von den anderen einfachen Protozoenformen in dem Bau und der Form ihres Kernes unterscheiden, indem sie zwar denselben typischen Kern

wie alle einfachen Protozoenformen besitzen, sich aber durch das Phänomen des Fehlens einer Kernmembran besonders charakterisieren.

Hatte ich also für einfache Formen von Protozoen ein Merkmal in dem charakteristischen Bau und in der charakteristischen Form des Kerns der Protozoen bzw. der Sporozoen aufgefunden, das die Aussicht bot, auch für eventuell im Krebsgewebe vorkommende Protozoen bzw. Sporozoen ein Erkennungsmerkmal gegenüber den Gewebszellen, d. h. in unserem Falle gegenüber den Geschwulstzellen zu geben, so war es von grösster Bedeutung, genau die Bedingungen zu bestimmen, unter denen es überhaupt möglich sein konnte, einwandsfreie ätiologische Befunde zu machen und richtige Resultate zu erlangen.

Da die Feststellung dieser Bedingungen, unter denen bei der Annahme einer parasitären Ursache der Geschwülste sich die Erreger nur auffinden lassen konnten, sehr wichtig sowohl für meine folgenden Mitteilungen überhaupt, als auch für jede Nachprüfung sind, so möchte ich denselben, obgleich ich sie in den Untersuchungsmethoden noch anführen werde, an dieser Stelle einen eigenen Raum zur ausführlicheren Besprechung einräumen.

1. Die Bedingungen zur Auffindung der Histosporidien.

Zur Auffindung der Erreger von Geschwülsten in den Geschwülsten kamen mehrere Faktoren in Betracht, die zunächst, abgesehen von jeder Technik, stets eingehalten werden müssen, um richtige Resultate zu erhalten.

Zuvörderst war es wohl klar, dass ich mir bei den Untersuchungen, besonders bei meinen ersten Untersuchungen des Gewebes von Krebsgeschwülsten, möglichst nur solche Geschwülste bzw. Geschwulstteilchen für das Studium sichern musste, welche ganz frei von irgendwelchen Zerfallsprodukten waren; denn wir wissen ja, dass bei allen zerfallenen Prozessen im tierischen Körper sich auch alle möglichen Bakterien und andere Parasiten ansiedeln können, die exakte und einwandfreie Untersuchungen zunächst unmöglich machen. Andererseits wissen wir freilich, dass man es einer Krebs-

geschwulst nicht ohne weiteres ansehen kann, ob sie nicht oder wenigstens teilweise zerfallen ist. Ja selbst ganz kleine Geschwülste können schon Zerfallsprodukte aufweisen. Im allgemeinen jedoch werden relativ kurze Zeit bestehende Geschwülste keine oder nur sehr geringe Erscheinungen degenerativer Natur zeigen, und es durfte als aussichtsvoll erscheinen, gerade möglichst kurze Zeit bestehende Geschwülste bzw. solche, deren Existenz erst kurze Zeit von dem Patienten oder der Umgebung des Patienten zur Beobachtung gekommen war, zu untersuchen.

Bei dieser Bedingung zur Auffindung ev. vorhandener Erreger von Geschwülsten, mir möglichst ganz degenerationsfreie Tumorstückchen zu verschaffen, kamen mir später, als meine Arbeiten schon mehr fortgeschritten waren, meine Untersuchungen an Tumoren von Hunden sehr zu statten, ebenso wie bei den anderen noch zu nennenden Bedingungen, da man ziemlich schnell und sicher bei den meist umfangreichen Tumoren der Hunde degenerationsfreie und degenerierte Teile des Tumors makroskopisch zu bestimmen vermag.

Das zweite Moment, das notwendig war und stets bei allen Nachprüfungen und weiteren Forschungen zur Erhaltung richtiger Resultate eingehalten werden muss, und das ich auch als dasjenige Moment bezeichnen kann, welches mir eigentlich alle Fragen über den Bau, d. h. über das eigentliche Gewebe der Geschwülste beantwortet hat, und welches mir dadurch hauptsächlich den Beweis brachte, dass alle bisherigen Ansichten der pathologisch-anatomischen Schule über das Gewebe der Geschwülste durchaus unrichtig sind, besteht in der Schnelligkeit der Fixation des zu untersuchenden Gewebsstückes.

Wenn nämlich — so überlegte ich — bei den bisherigen Methoden niemals irgendwelche einwandfreie Mikroorganismen im Gewebe gefunden waren, obgleich sie doch vielleicht — nach meiner Annahme — vorhanden, und zwar zahlreich vorhanden sein sollten, so mussten doch Gründe dafür vorliegen, dass die Parasiten Eigenschaften besäßen, die ihr bisheriges Nichtauffinden und Nichterkennen bedingten. Dass nicht ihre Kleinheit daran schuld sein konnte, lag ausserhalb jeder Berechnung; denn bei so grossen und

vielfach so schnell wachsenden Tumoren mussten auch, falls die Ursache derselben eine parasitäre war, die Parasiten selbst immerhin eine beträchtliche Grösse besitzen; dass sie eine solche Grösse erreichen konnten und zu so grossen Formen heranwachsen, wie ein Blick auf die ersten Tafeln zeigt, habe ich freilich zuerst nicht vermutet.

Nun hatte ich in meinen Voruntersuchungen und zur genauen Orientierung bereits alle möglichen Versuche, Parasiten aus Geschwülsten zu „züchten“, angestellt und alle möglichen Tumorzellen auf ihren Inhalt geprüft (vergl. meine erste Arbeit: Deutsche mediz. Wochenschr. 1902, Nr. 11), ohne irgendwelche sichere Resultate. Der negative Ausfall dieser Resultate war auch von vornherein aus praktischen Erfahrungen erklärlich; denn wenn die Parasiten sich auch ausserhalb des Gewebes nach Abtrennung der Krebsgeschwulst vom Körper in irgend einer Form noch am Leben erhielten, so würde wenigstens hier und da eine direkte Infektion von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Tier in augenscheinlicher Weise stattgefunden haben. Wir wissen aber aus Erfahrung, dass nur in seltensten Fällen durch eine Kontaktberührung eine neue Geschwulst entstehen kann (Oberlippe, Unterlippe), eine sonstige Infektion bei den Geschwülsten von Mensch zu Mensch durch einwandfreie Fälle bisher nicht erwiesen ist. Es war daher sowohl nach meinen ersten Untersuchungen wie infolge dieser praktischen Erfahrungen anzunehmen, dass der Parasit wenigstens in seinen eigentlichen bzw. zuerst erkennbaren Formen sehr schnell absterben musste, sobald das Messer die Geschwulst von dem Körper, sei es *intra vitam*, sei es *post mortem*, getrennt hatte. In letzterem Falle war wohl, wie meist bei parasitierenden Protozoen, ein schnelles Absterben nach dem Tode der Patienten von vornherein anzunehmen.

Es musste daher das Gewebe als solches so fixiert werden, dass eine Veränderung nach der Trennung desselben von dem Körper durch das Messer so wenig als möglich eingetreten sein durfte. Und diesem Momente konnte nur dadurch Genüge geschehen, dass ich selbst mit derjenigen Flüssigkeit, die mir als Fixationsflüssigkeit jedesmal diente, zu jeder einzelnen Operation persönlich hinging und sofort, nachdem das Messer die Geschwulst von dem Körper getrennt hatte, einzelne

Teile derselben, die mit äusserster Vorsicht durchschnitten waren, so schnell als irgend möglich in die Fixationsflüssigkeit warf.

Brachte mir ein durch diese Überlegung eingeschlagenes Verfahren die ersten positiven Resultate, so lieferten doch erst noch weitere, mit dieser Überlegung in innigem Zusammenhange stehende Bedingungen die Lösung des ganzen Rätsels, d. h. die Aufklärung des Baues der Geschwülste an sich und in ihrer Beziehung zur parasitären Ursache in gleicher Weise wie die verschiedenen Formen und die gesamte Entwicklung der Parasiten.

Wenn Chirurgen Geschwülste excidieren, so liegt es ja in der Natur der Sache, dass sie mit demjenigen Gewebe, das sie aus dem Körper entfernen oder gar bereits entfernt haben, nicht gerade vorsichtig und, ich muss diesen Ausdruck hier gebrauchen, besonders zart umgehen. Die Operateure müssen die Geschwulst z. B., um dieselbe auf ihre Konsistenz (stärkere oder weichere Beschaffenheit) zu prüfen, pressen, sie müssen bei der Operation, um auf dem Operationsfeld weiter zu kommen und eine Übersicht über dasselbe zu haben, diesen oder jenen Teil der Geschwulst mit dem Arm, mit der Hand oder mit einem Instrument drücken, ihn bei Seite ziehen oder schieben; auch wollen sie gewöhnlich naturgemäss selbst möglichst schnell, wenn es angeht, makroskopisch eine Diagnose stellen, so dass der herausgeschnittene Tumor zur Demonstration noch durchschnitten werden muss. So natürlich und selbstverständlich alle diese Manipulationen, ohne die ja eine Operation nur mit sehr schwierigen Umständen verknüpft ist, und ohne welche sie meist gar nicht vor sich gehen kann, dem Chirurgen erscheinen, so sind es doch gerade diese Dinge gewesen, welche, — man hatte freilich bisher gar keine Kenntnis davon —, ich kann dies wohl ohne Übertreibung sagen, die Auffassung in der gesamten Histologie der Geschwülste zu einer durchaus unrichtigen gestaltet haben.

Wenn ich auch, wie ich schon erwähnte, bei meinen ersten Forschungen nicht eine so relativ einfache Lösung der Frage der parasitären Ursache der Geschwülste überhaupt, wie sie sich später ergab, in bezug auf das Gewebe der Geschwülste vermutete, so habe ich doch bereits in meiner ersten Arbeit durch Aufstellung gerade

auch dieser Faktoren in richtiger Erkenntnis bereits ausgesprochen, dass die Erfüllung aller dieser soeben genannten Bedingungen zur Erhaltung richtiger Resultate sowohl als zur weiteren Erforschung dieser Frage absolut nötig sind. Denn ich habe in meiner ersten Arbeit bereits folgendes wörtlich gesagt:

I. Um die betreffenden Organismen zu erhalten, ist notwendig:

1. Absolut frisches Material. Der Untersuchende empfängt am besten selbst direkt aus der Hand des Operateurs während der Operation den zu untersuchenden Tumor. Die Fixationsflüssigkeit muss im Operationszimmer sein¹⁾;

2. ist es gut, wenn der Tumor selbst gar nicht mit desinfizierenden Flüssigkeiten oder mit Messern, die direkt aus desinfizierenden Flüssigkeiten genommen werden, in Berührung kommt;

3. ist ein allzu grosser Druck (Quetschung usw.) auf das Tumorgewebe während der Operation nicht günstig.

Nun lassen sich, wie ich oben auseinandergesetzt habe, bei Operationen der Menschen (auch schon vielfach infolge der Länge der Operation) alle diese Bedingungen doch höchstens nur bei kleinsten Tumoren, und auch hier nur in eingeschränkter Masse und bei sehr grosser Mühe und sehr grossem Entgegenkommen der betreffenden

1) Blum hat in einer kürzlich erschienenen Arbeit darauf aufmerksam gemacht, dass er selbst zwei Tage nach dem Tode eines Patienten in der betreffenden Krebsgeschwulst Zellen gesehen habe, die er gleichfalls für die ersten Formen der von mir beschriebenen Erreger hält. Blum glaubt also, dass meine Forderung, dass nur in sofort nach der Operation fixierten Geschwülsten sich die Erreger einwandfrei darstellen liessen, nicht unbedingt erfüllt werden müsste. Dass und weshalb die Histosporidien stets sofort nach Trennung des Gewebes vom Körper absterben und auch ihr Aussehen verändern, werde ich noch bei den Lebensbedingungen dieser Parasiten genauer erörtern. Niemals wird man daher in solchen, solange Zeit nach dem Tode des Patienten gewonnenen Präparaten einen einzigen Parasiten in der Form demonstrieren können, wie ich ihn bereits in meiner ersten Arbeit geschildert und in meiner ersten Abhandlung dargestellt habe (und wie er bei unseren unsicheren Kenntnissen über die verschiedensten, im Krebs auftretenden Zellformen, und bei dem Wust von literarischen Mitteilungen auf diesem Gebiete auch in jedem Falle zunächst von mir dargestellt werden musste). Die gesamte Darstellung der Histosporidien überhebt mich aber auch einer weiteren Entgegnung der Ansicht, dass man noch zwei Tage nach dem Tode eines an Krebs gestorbenen Individuums in der Geschwulst irgendwelche Parasiten als solche tatsächlich wird finden können. (Ich komme hierauf noch bei der Besprechung der Entwicklung der Parasiten zurück.)

Operateure erfüllen. Anders verhält es sich aber bei den Tumoren der Säugetiere. Denn um eventuell wichtige wissenschaftliche Befunde zu erhalten, ist man wohl berechtigt, bei einer Operation an Hunden z. B. allen diesen Bedingungen möglichst Rechnung zu tragen, Hierzu kommt, dass, wenn ein solcher, mit einer Geschwulst behafteter Hund zur Operation gebracht wird, kaum irgend etwas besonderes schon vorher von seiner Umgebung mit der Geschwulst vorgenommen ist, indem sie weder „eingerieben“ noch mit Desinfektionsflüssigkeiten immerfort gespült worden ist.

Denn auch die Desinfektionsflüssigkeiten, mit denen fortgesetzt solche Tumoren beim Menschen gespült werden, verändern die Geschwülste oder wenigstens wohl ihre peripheren Bestandteile etwas und gerade die letzteren sind vielfach sehr wichtig zur Untersuchung, weil die Fixationsflüssigkeit doch am schnellsten und sichersten die peripheren Teile einer Geschwulst durchdringt, während es immer eine gewisse Zeit auch bei kleinen Tumoren erfordert, bis die das Gewebe fixierende Flüssigkeit (besonders die sonst sehr geeignete, bestimmte Flemmingsche Lösung, vgl. Untersuchungsmethoden) den ganzen Tumor durchtränkt hat. Bis also die betreffende Lösung das Gewebe vollständig fixiert hat, können einerseits schon im Innern derselben — und dies ist auch meist der Fall — durch Absterben der Parasiten die Gewebsveränderungen vor sich gehen und so wiederum ein unrichtiges Bild der eigentlichen Geschwulst vortäuschen, während andererseits die eigentliche Lebensweise der Parasiten (auf diese Lebensweise der Parasiten komme ich noch zu sprechen) auch am Rande der Geschwulst durch Besspülen mit antiseptischen Flüssigkeiten gleichfalls Veränderungen erleidet oder gehemmt wird. Wir sehen also, wie schwierig es ist, die Parasiten im Gewebe, so wie sie sich tatsächlich bei der Entstehung von Geschwülsten darbieten, richtig zu erhalten, und wie dies überhaupt nur möglich ist, wenn wir ihrer Lebensweise (auf die ich noch genauer eingehen werde) auf das sorgfältigste Rechnung tragen.

Sind daher die Tumoren bei Säugetieren auch aus diesem Grunde wenigstens für die ersten sicheren histologischen Untersuchungen sehr geeignet, so kommt schliesslich als weiteres sehr

wichtiges Moment hinzu, dass viele Tumoren der Brustdrüsen, z. B. bei Hündinnen, wenn sie grösser geworden sind, sich äusserst hart anfühlen, so dass bei geringerem oder selbst stärkerem Druck das Gewebe (wenigstens intra vitam und bevor der Tumor gänzlich vom Körper entfernt ist) nicht nachgibt und sich daher wie jeder andere harte Gegenstand auch gar nicht oder nur sehr gering bei Druck verändern kann. (Diese Härte ist nicht etwa durch besondere Entwicklung des Stroma bedingt; den Grund für dieselbe werde ich bei der Schilderung der Entwicklung der Histosporidien noch mitteilen.) Als ich daher zur weiteren Erforschung der Entwicklung der Parasiten, nachdem ich meine ersten Befunde bei menschlichen Tumoren gemacht hatte, bei deren Gewinnung besonders der verstorbene Chirurg, Herr Dr. Hadra, in liebenswürdiger Weise meinen Wünschen möglichst Rechnung getragen hatte (ohne sie jedoch alle erfüllen zu können, sehr schnelle Operation z. B. u. a.) eine Untersuchung der auf solche Weise und zwar möglichst schnell exzidierten und ohne jeden Druck und jedes Pressen gewonnenen Tumorstückchen einiger Hündinnen anstellte, hatte ich das Ziel meiner Arbeiten wenigstens auf dem Gebiete des Gewebes der Geschwülste in ihrer Beziehung zur parasitären Ursache erreicht; denn in den von diesen Tumorstückchen aufs sorgfältigste hergestellten Präparaten fand ich fast die gesamten Entwicklungsformen der Erreger der Geschwülste zum ersten Male; und gerade diese gesamten Entwicklungsformen der Histosporidien erklärten mir zugleich den Bau des Gewebes der Geschwülste überhaupt und zeigten mir, nachdem ich dann wiederum diese Resultate bei Untersuchungen auch bei menschlichen Tumoren gefunden hatte, dass unsere bisherige Ansicht über das Gewebe der Geschwülste unrichtig ist. Die Entwicklung der Erreger der Geschwülste in der Haut, d. h. bei den Hauttumoren und das eigentliche Gewebe derselben vermochte ich auch sehr gut bei Tumoren des Menschen allein zu verfolgen, da letztere ja vielfach in sehr geringer Grösse zur Operation kommen und infolge ihrer günstigen Lage relativ schnell und ohne Druck zu operieren sind.

Ich glaube übrigens noch die Beobachtung gemacht zu haben, dass bei den Hunden die Tumoren selbst und besonders die grösseren

Tumoren bei der Operation wenig zu Blutungen Veranlassung geben; ob vielleicht auch darauf noch die so günstigen Resultate, die ich in den Präparaten von diesen Tumoren zuerst erhielt, zurückzuführen sind, muss ich in Ungewissheit lassen. Immerhin ist es meine Ansicht, dass infolge grösserer Blutungen des Tumors selbst bei der Operation auch das Gewebe in seinem ursprünglichen Bau d. h. in der Lage der Parasiten verändert wird, und letztere durch diese Blutungen infolge ihrer Hinfälligkeit nach Abtrennung des Gewebes auch nicht so günstig oder überhaupt nicht mehr in ihrer eigentlichen Form dargestellt werden können (vergl. in folgendem: Gefässe der Geschwülste).

Bei Erfüllung aller dieser Forderungen sind nun noch immer nicht alle Bedingungen erfüllt, um die Parasiten selbst und einen richtigen Überblick über ihre Lage in der Geschwulst bzw. über die Histologie der Geschwülste zu erhalten. Vielmehr muss nach der Fixation noch die sorgfältigste Um- und Einbettung der Tumorstückchen und die vorsichtigste Färbung angewandt werden. Dann wird man aber auch durch schöne und äusserst interessante Präparate belohnt und vor allem dadurch, dass man nun erst einen richtigen Über- und Einblick in das wahre Aussehen der betreffenden zu untersuchenden Geschwulst, welcher Art sie auch sei, erhält.

Die Zusammensetzung der Fixationsflüssigkeiten, deren ich mich jedesmal bediente, und die verschiedenen Methoden, die ich anwandte, um die im Gewebe der Geschwülste eventuell vorhandenen Protozoen zur Darstellung zu bringen, habe ich in jeder Arbeit stets in ausführlicher Weise und zuletzt in meiner ersten Abhandlung angegeben. Dieselben sind am Schluss dieser Mitteilungen noch zusammengestellt worden. Mit der Angabe dieser Methoden, durch welche ich meine Befunde gemacht habe, habe ich selbstverständlich niemals sagen wollen, dass nur durch meine Methoden diese Parasiten gefunden werden können; es müssen nur die vorher genannten, bestimmten Forderungen stets erfüllt sein, und es muss die grösste Sorgfalt, die äusserste Sauberkeit und Vorsicht bei der Fixation beim Umbetten (vgl. die Untersuchungsmethoden) sowie bei der Färbung beobachtet werden, um die Parasiten richtig zu erhalten; ich selbst habe bei jeder zu untersuchenden Geschwulst stets ungefähr 8 bis

12 Tage gebraucht, bis ich die fertigen Präparate eines so fixierten Tumorstückchens unter das Mikroskop legen konnte.

2. Der Bau der Histosporidien.

Unter möglicher Erfüllung der genannten Bedingungen und unter sorgfältiger Anwendung der Fixations-, Färbungs- und Härtungsmethoden (vgl. Untersuchungsmethoden) fand ich zuerst in Krebsgeschwülsten, die von der Brustdrüse von Frauen, welche relativ kurze Zeit, 4—8 Wochen, diese Geschwulst bemerkt hatten, und die weder makroskopisch noch mikroskopisch degenerative Produkte besaßen, Zellen, die zunächst in ihrem Aussehen einen so scharfen Kontrast zu den Gewebszellen und dem Gewebe in ihrer Umgebung bildeten,

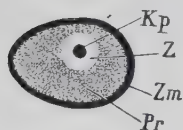


Fig. 1.



Fig. 2.

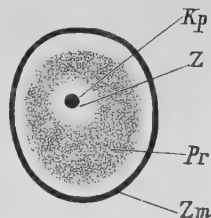


Fig. 3.

dass sie sofort als etwas gewebefremdes dem mikroskopischen Auge auffallen mussten; obgleich die ersten solcher Zellen, die ich in derartigen Präparaten bemerkte, innerhalb von Gewebszellen bzw. zwischen ihnen sich befanden, gewährten sie ein derartiges gewebefremdes und sich aus dem ganzen mikroskopischen Bilde, wenn ich mich so ausdrücken darf, so heraushebendes Bild, dass sie eigentlich auch ohne jede genauere Betrachtung sofort als absolut nicht direkt zum Gewebe gehörig bezeichnet werden mussten (Abbildungen Fig. 1, 2 und 3, Tafel VI—VII, Fig. 18—23.)

Was diese Organismen besonders so von der Umgebung abhebt, sind ihre Konturen, die, wie mit einem Zirkel gezeichnet, äusserst scharf den gesamten Inhalt umgeben.

Was nun den speziellen Bau dieser Organismen betrifft, so bot

derselbe in diesen zuerst beobachteten Zellen folgende charakteristische Merkmale (ich habe genau dieselbe Beschreibung dieses Baues bereits in meiner ersten Arbeit gegeben) dar:

1. eine Zellmembran, die den tierischen Parasiten von den Wirtszellen, d. h. den Zellen der Geschwulst, abschliesst (Zm);
2. das Protoplasma (Pr);
3. einen Kern, der seinerseits zusammengesetzt ist:
 - a) aus einem Kernpunkt (kompakte Chromatinsubstanz [Kp]),
 - b) aus dem den Kernpunkt umgebenden Kernsaft (Grundsubstanz, Z = Zone).

Eine Kernmembran war nicht vorhanden (Fig. 1, 2 u. 3).

Was zunächst die Zellmembran dieser Organismen betrifft, so habe ich schon im ersten Teil dieser Mitteilungen bei Gelegenheit der Besprechung des Baues der Sporozoen bemerkt, dass nach meinen Beobachtungen und Untersuchungen alle im Gewebe vorkommenden Sporozoen eine Zellmembran besitzen. Ich habe dort schon hervorgehoben, dass bisher von Zoologen, die hierüber gearbeitet haben, ein Irrtum begangen ist, indem man bei kleinen Formen bekannter, im Gewebe vorkommender Sporozoen (Myxosporidien und Mikrosporidien) die Zellmembran derselben irrtümlicherweise für ihr Kernmembran hielt und — wie Doflein z. B. annimmt — dann glaubte, dass das ausserhalb der angeblichen „Kernmembran“ (tatsächlichen „Zellmembran“) unsichtbare und nicht dargestellte Protoplasma der Parasiten in irgend einer Weise mit dem Protoplasma der Wirtszelle verschmolzen ist, wie wir Ähnliches z. B. bei den freien Amöbenformen von Protozoen (Myxomyceten u. a.) antreffen. Denn da das Protoplasma der Sporozoen und besonders der kleinen Formen der Sporozoen sehr schwierig darzustellen ist, so sah man kein Protoplasma bei diesen kleinen Formen der Mikrosporidien und Myxosporidien, sodass der irrtümliche Glaube entstand, dass die Zellmembran solcher Sporozoen ihre Kernmembran wäre. Bei meinen Forschungen der Unterscheidung von Protozoen- und Gewebszellen habe ich nun, wie ausführlich angegeben, feststellen können, dass

die Sporozoen überhaupt keine Kernmembran (vielleicht mit Ausnahmen?) besitzen, sondern nur den, für alle einfachen Protozoenformen charakteristischen Kernpunkt und eine diesen Kernpunkt umgebende helle, im allgemeinen inhaltlose Zone, die den Kernsaft enthält. Stellt man demnach richtig den Bau solcher kleinen, bereits bekannten Sporozoenformen dar, so wird man finden, dass sie ein, wenn auch noch so geringes Plasma enthalten, welches den Kernsaft umgibt und dann seinerseits von der Zellmembran (irrtümlich bei bekannten Sporozoen als Kernmembran angesehen) begrenzt wird.

Was das Protoplasma dieser Organismen selbst betrifft, so zeigte dasselbe eine äusserst feinkörnige, fast homogen erscheinende Masse, die noch bei stärksten Vergrösserungen eine geringe radiäre Strahlung nach dem Kernpunkt zu bei manchen Exemplaren aufwies. Die Körnung der plasmatischen Substanz bei diesen kleinen Organismen ist nicht differenziert, sondern füllt gleichmässig dicht aneinander gereiht ihren Inhalt aus; das Plasma ist umgeben von der Zellmembran und grenzt seinerseits vielfach scharf den Kernsaft (Fig. 1, 2 u. 3) ab. Bei einzelnen solcher kleinen Organismen erscheint das Protoplasma heller gefärbt als bei anderen; bei einigen war es ein wenig intensiver nach dem Rande der Zellmembran zu tingiert, während bei noch anderen die Zellmembran nicht direkt die protoplasmatische Substanz umgab, sondern wieder einen mehr oder minder breiteren hellen Raum zwischen sich und dem Protoplasma freiliess (Figur 3). In solchen Zellen sieht das Protoplasma sehr hell und durchsichtig aus und zeigt den körnigen Gehalt noch dichter aneinandergereiht, so dass die Substanz fast homogen erscheint.

Um nun auf den wichtigsten Bestandteil dieser Organismen, auf den Kern einzugehen, so zeigt ein Blick auf die beistehenden Figuren und auf die ersten Abbildungen der Tafel II—III, dass derselbe genau den charakteristischen Bau des Kerns der einfachen Protozoen besitzt. Der Kern dieser zuerst im Gewebe von Krebsgeschwülsten von mir beobachteten kleinen Organismen besitzt a) einen kleinen, runden, kompakten Punkt („Kernpunkt“ der Protozoen), der auch bei genauester Betrachtung keine Strukturunterscheidung zur Schau trägt und sich bei richtiger Fixation und Färbung mit Kernfarben

tingiert, und b) eine helle, ungefärbte, keinen Inhalt zeigende Zone (den Kernsaft), die den Kernpunkt allseitig umgibt. Dieser Kernsaft grenzt ohne jede nachweisbare Kernmembran (auch bei intensiver Beleuchtung und stärkster Vergrößerung konnte ich dieselbe nicht nachweisen) an das Protoplasma und zwar derartig, dass er — wenigstens bei einer Anzahl Exemplaren — richtig dargestellt, sich gleichmässig scharf kreisförmig von dem Protoplasma abhebt (Figur 1, 2 u. 3). Die Grösse dieser Zone ist nicht immer gleichmässig. Ist der Kernpunkt grösser, d. h. hat er an Volumen zugenommen (ich komme später darauf zurück) so erscheint die Zone d. h. der Kernsaft kleiner und umgekehrt; ja sie kann auch bei starker Volumenzunahme der Kernsubstanz ganz fehlen (vgl. Tafel II—III). Die Färbung des Kernpunktes ist nicht immer gleich intensiv, was wohl auf die Verschiedenheit seiner Nukleinsubstanzen von denjenigen der Gewebszellkerne (vgl. I. Teil, chemische Beschaffenheit der Protozoenkerne) und auf seinen bald geringeren, bald grösseren Phosphorgehalt (der älteren und jüngeren Kerne z. B. u. a.) zurückzuführen ist. Die Kernsubstanz lässt sich jedoch recht gut im allgemeinen durch Kernfärbungsmittel (Safranin u. a. vgl. Untersuchungsmethoden) zur Darstellung bringen. Um zu zeigen, dass dieser Kernpunkt kein Nukleolus sein und auch keine Nukleolarsubstanz (Plastin) enthalten könnte, habe ich die recht schwierige Methylenblau-Eosinfärbungsmethode bei einigen vorsichtig in Alcoh. absol. fixierten Tumorstückchen angewandt und dann den Kernpunkt dieser Organismen intensiv rot tingiert erhalten im Gegensatz zu den blau gefärbten, meist sehr grossen Nukleolen der Gewebszellkerne, womit ich nach der vorherigen Mitteilung (vgl. I. Teil, Verschiedenheit der Nukleolar- und Chromatinsubstanz) bewiesen habe, dass es sich um einen echten nucleinhaltigen Bestandteil des Kernes bei der Beschaffenheit des Kernpunktes dieser Organismen handelt, der zugleich gänzlich frei von jeder Nukleolarsubstanz (Plastin) ist.

Ein solcher Bau des Kernes entsprach den im ersten Abschnitt dieses Werkes für den charakteristischen Bau der Protozoenzellen aufgestellten Anforderungen; er zeigte ferner das Phänomen des Fehlens einer Kernmembran und somit konnte und durfte dieser Organismus,

zumal er von vornherein infolge seines ganzen Aussehens als ein durchaus gewebefremder Organismus von jedem geübten Mikroskopiker bezeichnet werden musste, auf Grund dieser charakteristischen Merkmale als eine Protozoenzelle und zwar infolge des Fehlens der Kernmembran speziell als eine Sporozoenzelle angesehen werden!

Mit der Auffindung dieser Sporozoenzellen in Krebsgeschwülsten war naturgemäss erst der Anfang für meine Untersuchungen gegeben, denn es war klar, dass zunächst die erste weitere Aufgabe darin bestand, die Lebensweise und die Lebensbedingungen dieser Parasiten zu verfolgen.

Sodann musste des weiteren die gesamte Entwicklung der Parasiten, ihre Grössen- und Formveränderungen aufs genaueste erforscht und festgestellt werden, um an der Hand derselben das Verhältnis der Parasiten zu den jedesmal sie umgebenden Geschwulstzellen und Geschwulstgewebe kennen zu lernen und so den eigentlichen Bau der Geschwülste selbst zu bestimmen, der ja nur und allein durch diese Sporozoen hervorgerufen und bedingt sein konnte, falls letztere als die Erreger der Geschwülste anzusprechen waren. Denn dass diese Organismen einer neu gefundenen Gruppe von Sporozoen angehörten, die man zunächst als die Ursache aller bösartigen Geschwülste betrachten musste, war wohl bei Annahme eines ätiologischen Zusammenhangs dieser zuerst im Krebsgewebe aufgefundenen Parasitenformen mit den Krebsgeschwülsten ein natürlicher und sich, wie ich schon auseinandergesetzt habe, von selbst ergebender Gedankengang.

Die Verfolgung dieser ersten Aufgaben brachte nun die gewünschte Aufklärung über diesen so interessanten Parasiten; sie zeigte mir zuvörderst, dass dieselben, wie wir das ja auch bei vielen anderen Sporozoen kennen, in mannigfaltigster Weise bei ihrer Entwicklung sich verändern und einen sehr verschiedenartigen Anblick bei dem jedesmaligen Stadium dieser Entwicklung im Gewebe darbieten. Es verändert sich daher auch der Bau dieser soeben beschriebenen Sporozoenzellen derartig, dass man oft andere Entwicklungsformen garnicht mit den vorher beschriebenen und in Figur 1, 2 und 3 z. B. dargestellten Organismen als ein und denselben Parasiten anzu-

sehen geneigt wäre. Wenn ich auch auf die Verschiedenartigkeit anderer Entwicklungsformen von denjenigen, wie ich sie zuerst in so einfacher Form in Präparaten von Mamma-Karzinomen fand, noch sehr genau eingehen werde, so möchte ich hier doch kurz begründen, weshalb ich gerade diesen vorher beschriebenen Bau der Parasiten als ihren eigentlichen bezeichnet habe. Ich glaube, zu dieser Begründung um so mehr Veranlassung nehmen zu müssen, als vielleicht nach Jahren, wenn erst eine ganz genaue Kenntnis dieser neu gefundenen Sporozoen durch alle medizinisch-wissenschaftlichen Kreise gedrungen ist, man vielleicht eine der anderen Formen (wie ich sie noch schildern werde), und nicht die soeben beschriebene, als den ursprünglichen Bau der Parasiten hinstellen könnte und an mich die Frage dann herantreten würde, weshalb ich gerade diesen, soeben veranschaulichten Bau der Histosp. als den eigentlichen bezeichnet habe. Dieser Frage muss ich schliesslich auch deswegen hier noch Rechnung tragen, weil der einfache Bau dieser Parasiten in manchen bösartigen Geschwülsten z. B. Hautkrebsen, Melanosarcomen nur selten im Verhältnis zu anderen Formen angetroffen wird, und weil die gutartigen Geschwülste ihn in dieser Form vielfach überhaupt nicht — wenigstens für das mikroskopische Auge sichtbar —, oder aber nur in äusserst günstigen Fällen erkennen lassen.

Wenn nämlich die Sporen bzw. die Sporozoiten dieser Sporozoen, wie ich noch zeigen werde, beim Baden oder Waschen in das Gewebe eines Menschen oder Säugetieres eingedrungen sind, so runden sie sich wohl sogleich zu der Form ab, die ich vorher beschrieben habe; sie nehmen einen Bau an, der sich sofort dem befallenen Gewebe — in dem Moment der Infektion durch den Parasiten kommt die Art des Gewebes hierfür nicht in Betracht — anpasst, d. h. sie wandeln sich zu kleinen, mehr oder minder runden Parasitenformen um; dieses erste Stadium der in den Körper von Menschen und Säugetieren eingedrungenen Parasiten, das ich auf der Tafel II—III in den ersten Abbildungen veranschaulicht habe, darf ich daher wohl als das ursprüngliche bezeichnen. Wachsen nun diese Parasiten im Gewebe zu so grossen Tieren, wie wir noch sehen werden, heran, und findet man in vielen Geschwülsten, besonders in noch gutartigen

Adenomen fast nur diese riesenhaften Formen, so könnte man ja letztere, oder auch noch andere (vgl. Tafel VIII—IX) als die wesentlichen bezeichnen; aber dennoch würde sich empfehlen, stets den von mir zuerst beschriebenen Bau dieses Parasiten als eigentlichen und ursprünglichen beizubehalten, weil der Parasit immer wieder bestrebt ist, in seiner Entwicklung diese einfachen Formen wieder hervorzubringen, um sich stets in seiner Art so zu erhalten. Wie mannigfaltig daher auch das Bild dieser neugefundenen, interessanten Parasiten sich noch vor unseren Augen gestalten wird, und wie oft wir auch in einer Anzahl von Geschwülsten noch ganz andere Formen derselben, als die oben veranschaulichte und sogar vorwiegend, wenn nicht ausschliesslich sehen werden, so haben mir doch diese beiden hier ausgesprochenen Gründe, und — was wir noch bei den bösartigen Geschwülsten beobachten werden — besonders diese stetig wiederkehrende Form die Veranlassung gegeben, diese einfachsten und durch ihre so charakteristischen Kerne als Sporozoen sofort erkennbaren Formen dieser Parasiten als ihren eigentlichen Bau zu beschreiben und an demselben auch nach Erkennung aller übrigen, für das Verständnis der Histologie der Geschwülste so wichtigen Entwicklungsformen der Histosporidien festzuhalten.

4. Lebensweise der Histosporidien.

Die Lebensweise dieser interessanten Parasiten schliesst einmal die Bedingungen in sich, unter denen sie im Körper der Menschen und Säugetiere vorkommen und in ihm sich entwickeln, und zweitens ihre Ernährung. Im Zusammenhang hiermit steht ihre Wirkung auf den Wirt, ferner ihre äusseren Formveränderungen und Grössenunterschiede, die ihrerseits nur durch den Verfolg ihrer gesamten Entwicklung wie der Art ihres Vorkommens erkannt werden können.

a) Existenzbedingungen.

So verderbenbringend und so schreckenerregend diese tierischen Parasiten uns immer erscheinen müssen, da ihnen zahllose, oft im kräftigsten Alter stehende Personen zum Opfer gefallen sind, da sie

es vermocht haben, Kinder frühzeitig ihrer Eltern zu berauben, dem Vaterlande durch den Tod hervorragender und bedeutender Männer, der Kunst und Wissenschaft durch Hinsiechen ihrer besten Mitglieder ausserordentliche Verluste beizubringen, zumal diese Organismen meist nur in demjenigen Alter in den Körper einzudringen vermögen, in dem der Mensch vielfach erst imstande ist, sein Leben zum Nutzen seiner Mitmenschen und des Staates, dem er angehört, zu gestalten, so haben dieselben — es ist dies ein merkwürdiger Gegensatz — doch ein sehr beschränktes Lebensdasein und führen, wenn ich mich so ausdrücken darf, eine Lebensweise, die durch eine äusserst zarte Beschaffenheit ihres ganzen Organismus bedingt sein muss. Sie können nämlich nur im Gewebe selbst existieren und gehen ausserhalb des Gewebes, wo es auch sei, stets sofort zugrunde. Sie besitzen freilich im Gewebe selbst eine so zähe Existenzfähigkeit, — was, wie wir noch sehen werden, auf ihre Entwicklung zurückzuführen ist — dass es bishernicht möglich war, sie an Ort und Stelle, sobald sie erst tiefer in das Gewebe eingedrungen sind, zu vernichten, wofür uns ja unsere Hilflosigkeit und Ohnmacht, mit der wir bereits ausgewachsenen und längere Zeit bestehenden Tumoren gegenüberstehen, einen traurigen Beweis liefern.

Aber gerade diese Zähigkeit, im Gewebe selbst in ihrer Art sich stets erhalten zu können, lässt es uns vielleicht gerade verstehen, dass sie ausserhalb jedes Gewebes sofort zugrunde gehen und absterben. Diese innige Zusammengehörigkeit mit dem Gewebe, in dem sie parasitieren, ist sogar so gross, dass sie auch in Flüssigkeiten desselben Körpers, in dem sie solch' schwere Krankheitserscheinungen hervorrufen, nicht existieren können, so in der Flüssigkeit der Blase bei Blasenkrebs, so in der Ascitesflüssigkeit bei Leberkrebs u. a. Erklärt uns dieses Gebundensein unserer Parasiten an das Gewebe als solches einerseits, dass dieselben von denjenigen, die eine parasitäre Ursache der Geschwulst vermuteten, in solchen Flüssigkeiten trotz eifrigen Studiums niemals aufzufinden waren, und erklärt es uns ferner, dass eine Ansteckung von Individuum zu Individuum bisher nicht sicher beobachtet worden ist, wenn auch bei fortgesetzter innigster Kontaktberührung eine direkte Infektion als eine mögliche

bezeichnet werden kann, was uns ja gleichfalls einige wenige Beispiele in der Literatur (Entstehung eines Oberlippenkarzinom infolge eines Unterlippenkarzinom und umgekehrt) erläutern, so gibt uns andererseits gerade diese Lebensweise der Parasiten — und das ist ein ausserordentlich wichtiges, wenn nicht das wichtigste Moment bei dieser bisher so rätselhaften Frage der Ursache der Geschwülste — den Aufschluss über die merkwürdige Entstehung sekundärer Geschwulstformen in demselben Körper. Denn ebensowenig wie in der Ascitenflüssigkeit, in der Blasenflüssigkeit u. a. vermag der Parasit auch nicht die kürzeste Zeit in der Blut- oder Lymphflüssigkeit zu existieren, sondern geht stets, sobald er selbständig durch Zerfall des Gewebes oder Ablösung vom Gewebe in die Blut- oder Lymphflüssigkeit desselben Körpers gelangt ist, sofort zugrunde, so dass er nie selbständig an eine andere Stelle desjenigen Körpers, in welchen er in seiner eigentlichen Sporozoitenform einmal eingedrungen ist, lebend gelangen und so eine neue Geschwulst an einer anderen Stelle selbständig hervorrufen kann. Seine ganze Existenz sowie seine Ernährung ist so abhängig vom Gewebe und den Gewebszellen, sein Dasein so mit ihnen verknüpft, dass er immer nur in dem Gewebe des Körpers, das er einmal befallen hat, sein, freilich so verderbenbringendes Dasein zu führen vermag.

Werden hingegen Zellen oder Gewebstückchen, innerhalb welcher oder zwischen denen solche Sporozoen parasitieren, infolge Abtrennung oder Zerfall des Gewebes durch den Lymphstrom und durch die Blutflüssigkeit an eine neue Stelle verschleppt, so kann der Parasit, der ja innerhalb oder zwischen solchen abgetrennten Zellen d. h. also stets im Gewebe auch während eines solchen Transportes dieser Zellen in der Blut- und Lymphflüssigkeit sich befindet, auch an der neuen Stelle, wohin diese Gewebszellen verschleppt worden sind, in ihnen leben und bringt dieselben durch seine weitere Existenz an der neuen Stelle des Körpers wiederum zur Wucherung, wodurch die Entstehung der sekundären Geschwülste¹⁾ (der Metastasen) in demselben Körper erklärt wird.

1) Weshalb die „gutartigen“ Geschwülste im allgemeinen keine sekundären Geschwülste (Metastasen) im Körper im Gegensatz zu den „bösartigen“ Geschwülsten

Die Gewebszellen des Körpers haben ja bekanntlich eine ausserordentliche Lebensfähigkeit und Lebensenergie, so dass sie auch, abgetrennt von ihrem eigentlichen und ursprünglichen Gewebe d. h. also in unserem Falle von dem primären Tumor an einer neuen Stelle des Körpers von neuem sich zu vermehren und zu vergrössern vermögen, falls ein Grund hierfür vorliegt. Diese Tatsache erklärt uns auch, dass bei demjenigen transplantierten Gewebe von Geschwülsten, in dem bei schnell ausgeführter Transplantation diese Parasiten leben bleiben, auch infolge der weiteren Existenz der Sporozoen in ihm die transplantierten Gewebszellen sich von neuem vermehren, vergrössern und wuchern können, sodass durch das transplantierte Gewebe in dem gesunden Körper eine neue Geschwulst entsteht, (transplantierte Geschwülste, die eine „Transplantation“ mit „Infektion“ darstellen, genau wie die Metastasen).

Wir sehen also, dass die Lebensweise dieses interessanten Parasiten uns gerade das erhellt, was die bisherigen Gegner der parasitären Ursache der Geschwülste stets als Grund dafür angeführt haben, dass die Krebsgeschwülste nicht parasitärer Natur sein könnten. Denn da wir zu sehen glaubten, dass an denjenigen Stellen des Körpers an denen eine neue sekundäre Geschwulst entsteht, dieselbe nicht durch die Zellen des neuen Gewebes hervorgerufen wird, sondern fast immer oder richtiger vorzugsweise durch die Zellen der im Körper an erster Stelle entstandenen primären Geschwülste, so konnte man keine Erklärung dafür finden, dass, wenn der Krebs oder die bösartigen Geschwülste überhaupt eine parasitäre Ursache hätten, nicht, wie bei der Tuberkulose, stets ganz neue Infektionen durch einen solchen hypothetischen Parasiten im Körper verursacht würden. Denn wir wissen ja, dass im Gegensatz zu diesen metastatischen Formen der Geschwülste, die also fast nur oder vorzugsweise durch die Zellen der primären Geschwülste hervorgerufen werden sollen (nach den neuen Mitteilungen, die ich machen kann, dürfte auch diese bisherige Annahme noch gewisse Einschränkungen erfahren), bei der Tuberkulose stets an verschiedenen Stellen des Körpers die verschieden-

hervorrufen, werde ich noch bei der Beschreibung der Entwicklung der Histosporidien erklären.

artigen Gewebe allein von neuem die tuberkulösen Herde verursachen, weil ja die Tuberkelbazillen selbst durch die Blut- und Lymphbahn an die verschiedensten Stellen des Körpers selbständig gelangen können. Diejenigen, die auf diese Unterschiede in der Entstehung der sekundären Krankheitsformen bei der Tuberkulose und dem Krebs z. B. hinwiesen, riefen nun aus: Man sei nicht berechtigt, von dem Modus der Infektion der Tuberkulose auf eine Infektion auch der Krebsgeschwülste zu schliessen, denn „die Tuberkulose und das Karzinom ist doch etwas himmelweit Verschiedenes“. Diese Autoren konnten sich wohl gar nicht vorstellen, dass es einem exakten ätiologischen Forscher auch nicht im Traume einfallen durfte, die Tuberkulose mit dem Krebs überhaupt zu vergleichen, und dass „so himmelweit verschieden“ die Tuberkulose vom Karzinom, so „himmelweit verschieden“ auch die Tuberkelbazillen von eventuell vorhandenen Erregern der Geschwülste sein mussten, und wie ich soeben auseinandergesetzt habe und noch auseinandersetzen werde, auch sind.

Dass aber immer wieder, selbst in jüngster Zeit, sogar namhafte Autoren mit diesem Einwand als Grund für ihre Gegnerschaft der parasitären Ursache der Krebsgeschwülste z. B. auftreten, obgleich ich schon in meiner Abhandlung, die im Frühjahr 1903 erschienen ist, die Entstehung von sekundären echten Geschwülsten im Körper (Metastasen) durch eine solche Lebensweise ihrer Erreger erklärt habe, muss als ein sehr bedenkliches Zeichen der heutigen Art und Weise von Publikationen angesehen werden. Es scheint ja heutzutage aber immer mehr üblich zu werden, wichtige Befunde und Mitteilungen zu unterdrücken und über sie möglichst hinwegzugehen, um ja nicht an alten, überlieferten Anschauungen rütteln zu lassen.

Diese innige Zusammengehörigkeit der Erreger der Geschwülste mit dem „Gewebe“ des Menschen und der Säugetiere hat mich dann auch veranlasst, diese neue Gruppe von Sporozoen als „Histosporidien“ zu bezeichnen. Ich hatte bisher zwei Arten von Histosporidien angenommen. Ob wir jedoch mehrere Familien und Gattungen der Histosporidien besitzen oder zwei oder nur eine mit verschiedenen Entwicklungsstadien, möchte ich hier nicht näher erörtern, da ich

noch bei der Besprechung ihrer Entwicklung genauer darauf eingehen werde, ebenso wie auf ihre Einreihung in die Klasse der Sporozoen.

Vermag demnach diese eigentümliche Lebensweise der Histosporidien das Dunkel, das über den sekundären, im Körper auftretenden Tumoren (Metastasen) schwebt, zu lichten und die Entstehung letzterer gänzlich zu erklären, so können wir nunmehr erkennen, dass gerade diese Lebensweise auch die Erklärung für diejenigen Bedingungen gibt, unter welchen die Parasiten überhaupt im Gewebe zu finden und darzustellen sind, und die ich vorher alle angeführt habe.

Denn wenn die Histosporidien, die nur im Gewebe als solchem leben und existieren können, ausserhalb desselben sofort zugrunde gehen, so konnten sie auch niemals ausserhalb des Gewebes in irgendwelchen Körperflüssigkeiten aufgefunden werden. Andererseits bringt eine solche Lebensweise dieser tierischen Parasiten es auch mit sich, dass sie nur im lebenden Gewebe zu parasitieren imstande sind und sofort, nachdem das Messer die Geschwulst vom Körper getrennt hat, zugrunde gehen. Freilich braucht ein sofortiges Absterben der Parasiten noch nicht ihre Unauffindbarkeit zur Folge haben, da sie ja in ihrer Lage im Gewebe auch nach ihrem Tode noch verharren können. Nun habe ich aber vorher bei den Bedingungen zur Auffindung der Parasiten bereits hervorgehoben, dass ein geringer Druck, Quetschung des Geschwulstgewebes u. a. ein unrichtiges Bild des Baues des zu untersuchenden Tumors gewährt. Und in der Tat ist die ganze Lebensweise der Histosporidien trotz ihres so verderbenbringenden Aufenthaltes im Gewebe eine so beschränkte, dass ihr Bau (ihre Konturen, wie ihre Kerne) und somit auch ihre Lage im Gewebe eine völlige Veränderung bei geringstem Druck auf das Gewebe erleiden, sobald erst einmal die Geschwülste vom Körper getrennt sind. Um dies genau zu prüfen, bin ich bei einem Tumor in folgender Weise verfahren. Ich brachte ein mit äusserster Vorsicht (sehr scharfem Messer) abgetrenntes Stückchen dieses Tumors, der unter denselben Bedingungen excidiert worden war, wie ich sie vorher angegeben hatte, sofort in die Fixationsflüssigkeit; ein zweites Stückchen desselben Tumors 5 Minuten später; ein drittes presste ich ein wenig und warf es dann erst in eine gleiche Fixationsflüssigkeit. In dem zuerst fixierten Tumorstückchen fand ich die Parasiten in ihren eigentlichen Formen; in den Präparaten des zweiten sah ich nur noch verschwommene Umrisse derselben, die aber in ihrer richtigen Lage im Gewebe erhalten waren (selbstverständlich würde ich diese in verschwommenen Umrisssen sich darstellenden Parasiten niemals als sichere Parasiten ohne genaue Kenntnis zu diagnostizieren gewagt haben); bei dem zuletzt fixierten Tumorstückchen konnte ich nur noch vermuten, dass an dieser oder jener Stelle der Parasit analog meinen anderen Präparaten sich befunden hatte. Zu erkennen war hier von dem ursprünglichen Vorhandensein tierischer Organismen überhaupt nichts mehr!

Einen weiteren Beweis für diese beschränkte Lebensweise der Histosporidien lieferte mir dann noch folgendes, zufällig sich einstellendes Ereignis. Bei einer

Hündin, die einen Tumor an der Mamma hatte, exzidierte ich ein Stückchen dieses Tumors. Einige Wochen darauf starb diese Hündin und wurde ich erst zwei Stunden nach ihrem Tode benachrichtigt. Ich machte sofort die Sektion und schnitt in vorsichtiger Weise ein weiteres Stückchen des inzwischen noch gewachsenen Tumors heraus und fixierte es sogleich. In den Präparaten dieses Tumorstückchens (post mortem entnommen) fand ich dann genau dieselben Parasitenformen wie in dem vor einigen Wochen exzidierten Stückchen desselben Tumors (intra vitam entnommen): Dieselben gewährten aber einen so verwaschenen Anblick (und schienen alles andere, nur nicht tierische Parasiten zu sein), dass ich in solchen Präparaten ohne meine genaue Kenntnis der Histosporidien dieselben nicht erkannt, sondern den Bau der betreffenden Geschwulst so vor mir gesehen hätte, wie er nach den Lehren der pathologisch-anatomischen Schule aussehen soll, d. h. bestehend aus einer Anzahl Drüsen, Kanälchen u. a. (dass solche bisher als „Drüsen“, „Kanälchen“ u. a. aufgefasste Gebilde nichts anderes als diese Histosporidien in ihrer Schlauchform, umgeben von den Kernen des Gewebes, sind, werde ich noch bei der Entwicklung der Histosporidien und besonders noch bei dem Bau der Geschwülste ausführlich besprechen).

Wir sehen also, dass auch gerade diese Lebensweise der Parasiten die Schuld und die Ursache dafür war, dass der histologische Bau der Geschwülste überhaupt im allgemeinen durchaus unrichtig aufgefasst worden ist. Denn da die Parasiten sofort nach Trennung des Gewebes vom Körper absterben, so können sie auch nur dann in ihrem ursprünglichen Zustande und in ihrer Lage im Gewebe usw. aufgefunden und erkannt werden, wenn durch die vorhergenannten Bedingungen dieser, man kann wohl sagen, zarten Lebensweise der Parasiten Rechnung getragen wird, was meines Wissens nach noch niemals bei der Untersuchung von Tumoren vor meinen Arbeiten geschehen ist!

b) Ernährung und Stoffwechsel.

Wie alle tierischen, im Gewebe vorkommenden einzelligen Parasiten, ernähren sich auch die Histosporidien durch Osmose. Sie nehmen durch ihre Zellmembran hindurch diejenigen Bestandteile der Gewebe und des Gewebssaftes in sich auf, welche sie zu ihrer Ernährung und zu ihrer Existenz brauchen und entziehen dadurch dem Gewebe die zur Erhaltung des Lebens notwendigen Stoffe. Und gerade dadurch, dass der Parasit osmotisch die Bestandteile des Gewebes bzw. die Gewebssäfte dem Körper fortgesetzt entzieht, und letztere naturgemäß vom Körper immer wieder von neuem ersetzt werden müssen,

während der Parasit selbst bei seiner ständigen Entwicklung und Vermehrung eine Erholung und Ruhepause in der Gewinnung von Gewebssäften seinem Wirte meist nicht gönnt, entsteht auch allmählich eine Trockenheit des Gewebes des Wirtes, die nicht nur auf einer Abnahme des Volumens des Körpers an sich beruht, sondern auf einer allmählich fortschreitenden Abnahme des Gewebssaftes und der Gewebsflüssigkeit, die im Gewebe bzw. in den Gewebszellen durch den steten Stoffwechsel vorhanden ist. Denn wenn einerseits, wie ich noch zeigen werde, dasjenige Gewebe und diejenigen Gewebszellen, in denen sich die Histosporidien aufhalten, durch den fortgesetzten Kampf mit den Parasiten sehr geschwächt werden, so verursacht gerade diese ständige, auf osmotischem Wege stattfindende Ernährung des Parasiten eine deletäre Wirkung, da der Parasit durch diese Art der Ernährung das Gewebe, das ihn zu bekämpfen sucht und dadurch den gesamten Körper schwächer und schwächer macht, bis schliesslich die Kraft des Gewebes erlahmt und der buchstäblich von den Parasiten ausgezehrte Körper zugrunde geht. Wir sehen aber auch schon in dieser Art der Ernährung des Parasiten, der fortgesetzt dem Körper die zu seinem Leben notwendigen Gewebssäfte und Gewebsflüssigkeiten entzieht, weshalb bei jugendlichen Individuen die Geschwulst eine gutartige ist und zunächst bleibt. Denn ein jugendliches Individuum vermag viel schneller seine Gewebssäfte wiederherzustellen und stets zu ergänzen und so die die Parasiten umgebenden und bekämpfenden Zellen mit stets neuer Kraft zu versehen, so dass die Entwicklung des Parasiten, wie wir noch sehen werden, nicht bei jugendlichen Individuen eine derartige werden kann, dass er seinen Wirt, solange letzterer durch seine jugendliche Kraft und durch die stete neue Nahrungszuführung für das den Parasiten bekämpfende Gewebe den notwendigen Widerstand zur völligen Einschliessung und Abschliessung der Histosporidien besitzt, durch diese Entziehung aller Lebenssäfte zu töten vermag.¹⁾ Ich komme auch hierauf noch bei der

¹⁾ Hinzu kommt, worauf ich noch zu sprechen komme, dass der Körper bzw. die Gewebsart, in welcher der Parasit sich befindet, bei jugendlichen und kräftigen Individuen, durch eine völlig die Geschwulst, d. h. also die Para-

Entstehung der verschiedenartigen Geschwülste, ihrem Bau wie ihrem Wachstum eingehend zurück.

Diese Art der Ernährung der Histosporidien, die also auf osmotischem Wege die Gewebssäfte und, man kann somit sagen, die Lebenssäfte dem Körper ihres Wirtstieres zu entziehen sucht, birgt nun, verbunden mit dem Reiz, den das sehr erhebliche Wachstum und die sehr erhebliche Grössenzunahme der einzelnen Parasiten bei ihrer Entwicklung auf das umgebende Gewebe stetig ausüben, den grössten Schaden in sich, den der Parasit dem menschlichen und tierischen Körper, den er befallen hat, zufügt. Denn die Ansicht, dass durch den Stoffwechsel des Parasiten Giftstoffe wie etwa bei den Tuberkelbazillen entstehen, kann ich nach allen meinen Untersuchungen nicht annehmen. Denn wir wissen, dass der Tuberkelbazillus direkt die ihn wie einen Fremdkörper umgebenden Bindegewebszellen und Endothelien, die einen Wall um ihn zu bilden suchen, in ihrer Vermehrung und Vergrösserung dadurch zu hemmen vermag, dass er Giftstoffe bei seinem Stoffwechsel bildet, die eine direkte Schwächung und Lähmung der die Bazillen einschliessenden Zellen zur Folge haben. Der Tuberkelbazillus erzeugt also im Gewebe durch seinen Stoffwechsel ein Gift, mit dem er zunächst die ihn umgebenden Zellen durchtränkt, so dass er in den meisten Fällen, falls nicht eine Anzahl anderer sehr günstiger Faktoren dem Körper zu Hilfe kommen, selbst in jugendlichen Jahren eine derartige Schwächung und Lähmung des ihn umgebenden Gewebes verursacht, dass letzteres zum Stillstand in seinem Wachstum kommt, der Tuberkelbazillus daher als Sieger den Kampfplatz behauptet und nach schliesslichem Zerfall des Gewebes neue Infektionen im Körper zu verursachen vermag. Sehen wir also, dass die Tuberkelbazillen, wie ja überhaupt die Vertreter der Bakteriologie gerade durch die infolge ihres Stoffwechsels hervorgerufene Giftbildung die grösste Wirkung auf das Gewebe und den Wirt ausüben, so zeigt sich auch hier ebenso wie vorher bei der Entstehung der sekundären

siten selbst einschliessende Kapsel (z. B. Bindegewebskapsel) die Entwicklung und das Wachstum der Parasiten zu hemmen und sie vollständig von dem übrigen Körper und von einem Angriff auf das weitere Gewebe abzuschliessen imstande ist.

Geschwülste im Körper), wie „himmelweit verschieden“ die Tuberkelbazillen, die Erreger der Tuberkulose, von den Histosporidien, den Erregern der Geschwülste, sind. Denn die Histosporidien bilden keine Giftstoffe, wenigstens niemals solche, die irgendwie mit der Toxinbildung der Bakterien zu vergleichen sind; sie können auch niemals eine direkte Lähmung auf das sie umgebende Gewebe ausüben, weil sie kein eigentliches Toxin bilden, so dass die sie umgebenden Zellen in ihrem Wachstum, in ihrer Vergrösserung und ihrer Vermehrung auch nicht behindert und gehemmt werden, so lange die Kräfte des Körpers des befallenen Wirtes selbst reichen. Und nur dieses ist der Grund, weshalb Geschwülste eine solche Grösse erreichen können, weshalb die Zellen eines Gewebes sich so ausserordentlich vermehren und in so unregelmässiger Form bei ihrem steten Kampfe gegen die Parasiten, wie wir noch sehen werden, wachsen können. Und in diesem Sinne kann man eine Geschwulst auch teilweise als eine ausserordentliche Vermehrung und als ein ausserordentliches Wachstum von Zellen (?) bezeichnen, die aber niemals, wie Borst annimmt, bis ins Unendliche wachsen können, sondern nur soweit, als die Kraft des Körpers ausreicht, d. h. als die zur Erhaltung der die Parasiten umgebenden Gewebselemente und des gegen sie kämpfenden Gewebes notwendigen Lebenssäfte (infolge der auf osmotischem Wege stattfindenden Ernährung der Histosporidien) vom Körper selbst stets ergänzt und herbeigeschafft werden können, was bei aller Anspannung und Anstrengung des Wirtes schliesslich doch einmal infolge der Unbesiegbarkeit dieser Parasiten zu allmählicher Erlahmung, d. h. zum Tode führen muss; diese Erlahmung des Körpers muss, wie ich schon vorher ausführte, mit einer allmählichen Austrocknung des Gewebes bei einer solchen Lebensweise des Parasiten Hand in Hand gehen.

Ein Stoffwechsel wie den Bakterien scheint daher den Histosporidien nicht zuzukommen. Ich möchte noch an dieser Stelle hinzufügen, dass ich überhaupt nicht annehme, dass die Protozoen bzw. die Sporozoen eine Toxinbildung in gleicher oder ähnlicher Weise wie die Bakterien besitzen. Denn auch die Ansicht, dass in vielen Gegenden (Tropen) von Malaria die Erwachsenen deswegen nicht

von dem Malariafieber heimgesucht werden, weil sie in der Jugend die Malaria überstanden haben, scheint mir kein Beweis dafür zu sein, dass die Sporozoen Toxine bilden. Denn diese Beobachtung könnte höchstens doch nur zunächst beweisen, dass das Blut, in dem die Hämosporidien sich aufhalten, gewisse Stoffe bildet, die den Wirt vor einer erneuten Invasion vielleicht schützen. Diese von dem Blut solcher einmal infizierten Individuen gebildeten Stoffe brauchen in keiner Weise durch Toxinbildung der Hämosporidien hervorgerufen zu sein. Vielmehr scheint mir die zerstörende Wirkung, welche diese Blutparasiten auf die Blutkörperchen und dadurch auf das Blut direkt, in dem sie sich ja aufhalten, ausüben, allein völlig zu genügen, um das Blut zu einer Stoffbildung zu veranlassen, welche ihnen selbst schädlich ist und einer erneuten Infektion vorbeugen kann. Dieser sich im Blut bildende Stoff würde die Aufgabe haben, die Hämosporidien selbst zu zerstören bzw. ihre Entwicklung zu hemmen, während die Annahme, dass sich im Blut der von Hämosporidien befallenen Menschen Giftstoffe bilden, die durch Giftstoffe dieser Sporozoen hervorgerufen sein sollen, in keiner Weise gerechtfertigt ist. Denn die direkte massenhafte Zerstörung der roten Blutkörperchen durch die Erreger der Malaria schadet doch derartig dem menschlichen Körper, dass derselbe seinerseits alles an Ort und Stelle aufbietet, um diese Parasiten zu vernichten; und da letztere sich im Blut aufhalten, so wird wohl das Blut selbst, da ihm die Möglichkeit, Stoffe zu bilden, die den Parasiten an sich schaden können, zukommt, diese Möglichkeit ausnutzen.

Ein einwandfreier Beweis für die Toxinbildung der Protozoen bzw. Sporozoen selbst, in dem Sinn der Toxinbildung der Bakterien, liegt meines Erachtens daher bis jetzt nicht vor.

Findet demnach eine eigentliche Giftbildung der Histosporidien, der Erreger der Geschwülste, nicht statt, sondern besteht die deletäre Wirkung derselben vor allem in der auf osmotischem Wege stattfindenden Entziehung der Gewebssäfte, einer Ernährungsweise, die bei den zu einer erheblichen Grösse wachsenden und an Zahl ständig zunehmenden Parasiten eine oft so rapide Abnahme der Kräfte ihres Wirtes zur Folge hat, so dürfte ein genaues Eingehen auf die Sub-

stanzen derjenigen Gewebssäfte, die der Parasit dem Körper in dem sich jedesmal aufhaltenden Gewebe entzieht, wohl nicht der Aufgabe dieses Werkes entsprechen. Auch ist eine solche Entziehung des Gewebssaftes und der Gewebsflüssigkeiten von Seiten des Parasiten durch die bekannte Art der Zusammensetzung der chemischen Bestandteile der Gewebe eine von vornherein selbstverständliche, so dass es sich wohl erübrigt, auf dieselben näher einzugehen. Naturgemäss wird der Parasit stets vor allem die Gewebssäfte und Gewebsflüssigkeiten desjenigen Organs, in dem er sich aufhält, zu seiner Ernährung benutzen. Von grosser Bedeutung dürfte es jedoch sein, dass die Substanzen des Kerns der Gewebszellen nicht nur nicht von den Parasiten zur Ernährung benutzt werden (was man auch daraus ersehen kann, dass der Parasit niemals, selbst in seinen kleinsten Formen, sich in einem Kern aufhält oder anzutreffen ist), sondern dass sogar die Substanzen der Kerne (die Nukleine) den Parasiten schädlich sein müssen, da hauptsächlich die Kerne im Gewebe die Rolle der Verteidigung gegen diese furchtbaren Feinde des Gewebes übernehmen, und zwar, wie ich noch zeigen werde und wie ein Blick auf alle Tafeln lehrt, durchaus selbständig und unabhängig von den Gewebszellen. Denn sobald dieser tierische Parasit erst einmal im Gewebe festen Fuss gefasst hat, eilen aus der nächsten Umgebung die Kerne zum Angriff gegen die Parasiten, vermehren sich, umgeben dieselben von allen Seiten und sind imstande, da, wo sie in die Parasitenzellen eindringen, die Histosporidien zu vernichten.¹⁾ Wenn auch, was die Tafeln gleichfalls veranschaulichen, dieser Kampf zwischen den Parasiten und den Kernen der Gewebszellen zunächst als ein rein physikalischer Vorgang aufgefasst werden muss — ein solches selbständiges Vorgehen der Kerne (unabhängig von der Zelle) ist bisher noch niemals in irgend einem Zweige der Wissenschaft beobachtet und bietet für die Morphologie wie für die Zellenlehre im allgemeinen das grösste Interesse —, so ist es doch fraglos, dass die Kerne bei ihrem steten und energischen selbständigen Vorgehen gegen die Pa-

1) Weshalb die Kerne und somit das Gewebe trotz dieser Tatsache nicht Sieger bleiben, wird die Entwicklung der Parasiten zeigen.

rasiten durch ihre chemische Beschaffenheit (Nukleinsubstanzen) unterstützt werden, woraus ich also wohl schliessen darf, dass die Kernsubstanzen der Ernährung der Parasiten nicht günstig sind.

Da ich nun nach allen meinen Beobachtungen bemerkt zu haben glaube, dass gerade die Ernährungsart des Parasiten schuld daran ist, dass er in verschiedenartigem Gewebe auch noch eine verschiedene Wirkung sowohl auf das umgebende Gewebe, wie auf den Gesamtorganismus seines Wirtstieres besitzt, so möchte ich der Ernährung der Histosporidien im Bindegewebe, im Fettgewebe und ferner bei ihrer unmittelbaren Lage an Blutgefässen eine besondere Erörterung noch an dieser Stelle¹⁾ zuteil werden lassen.

Ich hebe auch gerade deswegen die Nahrungszufuhr unserer Parasiten hervor, weil sie mit der Gut- und Böseartigkeit der betreffenden Geschwulstformen vielfach in innigem Zusammenhange zu stehen scheint.

Ernährung der Histosporidien im Bindegewebe.

Hatte ich nämlich in Epithelgeschwülsten (Carcinomen) beobachtet, dass eine Vermehrung bzw. die Unmöglichkeit, sich weiter zu entwickeln und zu wachsen bei denjenigen Parasitenzellen eintritt, die von allen Seiten vom Bindegewebe und Bindegewebszügen gänzlich ein- und abgeschlossen sind, so zeigten mir einige Binde substanzgeschwülste und zwar die harten Fibrome, dass in der Tat die Abschlüssung und Einzwängung in fibrilläre Bindegewebsmassen die Parasiten am meisten nicht nur in ihrem Wachstum, sondern auch in ihrer Entwicklung, wenn ich mich so ausdrücken darf, in Schach zu halten vermag. Es muss daher wohl die Ernährung der Histosporidien, sobald ihre einzelnen Individuen im Gewebe durch Bindegewebe und fibrilläre Bindegewebszüge von einander getrennt und gänzlich eingeschlossen sind, eine recht ungünstige sein, wie wir das ja ähnlich überhaupt bei fast allen im menschlichen oder tierischen Körper sich befindenden Mikroorganismen sehen. Es darf daher nicht wundernehmen, wenn die harten

1) Vergl. die weiteren Bemerkungen hierüber unter „Entstehung der Geschwülste“.

Fibrome meist eine so geringe Grösse erreichen, zumal auch infolge dieses vielfach örtlichen, erfolgreichen Kampfes des Bindegewebes (fibr. Bind.) gegen die Parasiten bzw. infolge der ungünstigen Ernährung der Parasiten nach Einschluss durch das Bindegewebe irgend eine besondere verderbliche Wirkung der Histosporidien auf den Wirt in solchen Geschwulstformen im allgemeinen nicht statthaben kann. Hinzu kommt, dass nicht nur die Parasiten in ihren einzelnen Individuen vielfach fest umspannt von dem Bindegewebe sind, sondern dass auch das Nachbargewebe bei dieser ungünstigen Vermehrung und Entwicklung der Histosporidien reichlich Zeit findet, durch eine Bindegewebskapsel das gesamte, alle Einzelindividuen der Histosporidien einschliessende Geschwulstgewebe von dem gesunden Gewebe gänzlich abzuschliessen, sodass einerseits oft ein allmähliches Absperren von Nahrungszufuhr für die Parasiten eintritt, andererseits hierdurch eine mechanische Mauer gegen das Wachstum und weitere Vordringen der Parasiten errichtet wird.

Dieser Einschluss durch eine Bindegewebskapsel findet bekanntlich nicht nur bei den Fibromen statt, sondern kann ja bei jeder einzigen Geschwulstart vor sich gehen, soweit die Kraft des Wirtes hierzu reicht, und soweit die Entwicklung der Parasiten selbst dem Wirtstier (Mensch) bei dem Vorhandensein der notwendigen Kräfte die erforderliche Zeit hierzu lässt. Ist jedoch erst einmal eine solche, alle Parasiten enthaltende Geschwulst durch eine Bindegewebskapsel von seiten des Nachbargewebes völlig umschlossen so hindert diese Mauer ein weiteres Vordringen der Parasiten und Überschreiten dieser Grenze, wodurch der Tumor seinen gutartigen Charakter stets beibehält, so lange die Körperkräfte zu einem solchen Abschluss ausreichen und denselben erhalten können.

Denn obgleich das Bindegewebe ja an sich in seiner Lebensenergie die Zähigkeit besitzt, die zu einer solchen Aufgabe notwendig ist, so kann dennoch, da mit zunehmendem Alter eine Schwächung der Gewebe überhaupt eintritt, schliesslich auch das Bindegewebe eine solche Schwächung erfahren, dass die Bindegewebskapsel, welche eine Geschwulst und die letztere ausmachenden Parasiten umgibt, die Kraft verliert, dem Vordringen der Parasiten standzuhalten.

Eine fibröse harte Geschwulst wird freilich nun bei heran-
nahe dem Greisenalter, d. h. wenn das Gewebe überhaupt und so
auch das Bindegewebe schliesslich „schwach“ geworden ist, im all-
gemeinen nicht mehr in eine bösartige Geschwulst übergehen, da
die Parasiten durch mangelhafte Ernährung infolge der die Einzel-
individuen gleichfalls umgebenden fibrillären Massen schon längst
die Kraft und Fähigkeit weiterer Entwicklung eingebüsst haben,
wenn sie überhaupt dann noch als virulent zu bezeichnen sind.
Bei einzelnen harten und auch weichen Fibromen (z. B. Warzen)
geht wohl nämlich infolge dieses gänzlichen Abschlusses der Nahrung
der Parasit allmählich zugrunde. Eine Geschwulst, die jedoch z. B.
aus Epithelgewebe teilweise besteht (ein Teil jeder Geschwulst
— meist der grössere — besteht aus den Histosporidien), und welche
gleichfalls von einer Bindegewebskapsel umgeben ist, wird, sobald
das Bindegewebe in zunehmendem Alter eine Schwächung erfährt,
den in ihr enthaltenen und innerhalb der Bindegewebskapsel von
den Epithelien sich mehr oder minder gut nährenden Parasiten, die
Möglichkeit gewähren, die Bindegewebskapsel an dieser oder jener
Stelle zu durchbrechen, so dass aus einer solchen zunächst gutartigen
Geschwulst eine bösartige sich herausbilden kann.

Vielfach hält freilich die Bindegewebskapsel erheblich länger
stand, als jede andere Gewebsart, sodass nur innerhalb einer solchen
Kapsel die Parasiten sich, wenn auch allmählich, doch stetig mit
fortschreitendem Alter zu entwickeln vermögen; daher sehen wir
manche Geschwülste eine so ausserordentliche Grösse erreichen, ohne
dass ein Durchbruch dieser Bindegewebskapsel, d. h. also ein wei-
teres Vordringen der Geschwulst in anderes Gewebe eintritt und
auf diese Weise der Tumor seinen gutartigen Charakter beibehält.

Bei einer Anzahl Geschwülste, in denen die Parasiten durch
den Kampf mit den Gewebselementen stetig „gereizt“ werden und
das betreffende Gewebe selbst nicht genügend Widerstand leisten
kann, tritt eine derartig schnelle Entwicklung und, wie wir noch
sehen werden, ein derartig „expansives“ Wachstum der Parasiten ein,
dass das Nachbargewebe, wenn überhaupt, nur teilweise die „Ge-
schwülste“ mit Bindegewebsmassen zu umgeben vermag.

Letzteres geschieht besonders häufig bei Adenomen, da hier meist das Nachbargewebe nicht im Verhältnis zu der Schnelligkeit des Wachstums und der Vermehrung der Parasiten sämtliche Einzelindividuen der Histosporidien zu umzingeln vermag, sondern nur einen Teil derselben, so dass die Histosporidien sich naturgemäss nach den nicht vom Bindegewebe abgeschlossenen Seiten entwickeln und vordringen.

Ernährung der Histosporidien im Fettgewebe.

In einem scharfen Gegensatz zu der Ernährung der Histosporidien innerhalb des Bindegewebes und durch dasselbe steht ihre Lebensweise im Fettgewebe.

Das Fettgewebe scheint nämlich den Parasiten diejenige Nahrungszufuhr zu bieten, die völlig für ihre Lebensbedingungen und Existenz im Gewebe genügt. Während das Bindegewebe die Einzelindividuen der Histosporidien an ihrer weiteren Entwicklung zu hemmen vermag, da es ihnen jede Nahrungszufuhr entzieht, bietet gerade das Fettgewebe eine so vortreffliche Ernährung für diese Parasiten, dass sie sich möglichst innerhalb desselben aufzuhalten versuchen und ihre sonst so verderbliche Wirkung hier nicht zur Geltung kommt. Denn das Fettgewebe, welches ja gleichfalls durch die Entwicklung und den Aufenthalt der Parasiten in ihm zur Wucherung kommt, liefert ihnen in seiner Substanz eine so genügende Ernährung, dass sie in das Nachbargewebe zunächst gar nicht einzudringen versuchen. Auf diese Weise geben diese einzelligen tierischen Organismen dem Nachbargewebe die Zeit und Möglichkeit, durch eine Bindegewebskapsel, die oft eine ausserordentliche Dicke erreichen kann, das Fettgewebe, in dem sie sich aufhalten, von dem übrigen Gewebe abzuschliessen. Dieser Abschluss des Bindegewebes geht selbst so weit, dass einzelne „Fettläppchen“, in denen die Histosporidien vorhanden sind, noch von einem (interstitiellen) Bindegewebe umfasst werden. Durch die oft ausserordentlich dicken Bindegewebsmassen ganz von dem Nachbargewebe abgeschlossen, besitzen jedoch die Parasiten innerhalb des Fettgewebes eine so günstige Ernährung, dass sie sich innerhalb des Fettgewebes, wenn

ich diesen Ausdruck gebrauchen darf, sehr wohl fühlen, und nur dieses durch ihre ständige Vermehrung, Wachstum u. a. zur Wucherung bringen; dieselbe kann entsprechend der Entwicklung und dem Wachstum der Parasiten eine ganz ausserordentliche werden, so dass nun oft Fettgeschwülste so riesenhafte Formen erreichen, wie wir sie bereits kennen; denn stets bemühen sich die Fettzellen, wie überhaupt jedes Gewebe, in welches die Histosporidien eingedrungen sind, die letzteren zu umgeben und zu bekämpfen. Die direkte Nahrungszufuhr der Histosporidien durch die Fettzellen scheint aber eine so günstige zu sein, dass hier überhaupt von einem eigentlichen Kampf zwischen Parasit und Zelle, wie sonst bei allen anderen Geschwülsten, kaum gesprochen werden kann und dass die Entwicklung der Parasiten wegen des geringen Reizes, den hier die kämpfenden Fettzellen auf sie ausüben, in dem umgebenden Fettgewebe auch nicht eine solche wird, dass sie eine besonders verderbende Wirkung auf den Wirt ausüben. Dies ist auch wohl der Grund, weshalb die Fettgeschwülste einen so besonders gutartigen Charakter zur Schau tragen. Von Bedeutung bei dieser günstigen Ernährung der Parasiten durch das Fettgewebe ist es, dass niemals etwa direkt Fett von den Parasiten aufgenommen wird, sondern stets, wie ich schon erwähnt habe, nur osmotisch durch die Zellmembran hindurch.

Während also der geringe Widerstand, den der Parasit in dem Kampf mit dem Fettgewebe infolge seiner günstigen Ernährung durch das Fett findet, ihn möglichst innerhalb dieses Gewebes hält, und während so das Nachbargewebe Zeit findet, ihn durch mächtige Bindegewebsmassen von dem übrigen Gewebe ganz abzuschliessen, erklärt uns auch dieser völlige und allseitige Abschluss durch eine so dicke Bindegewebskapsel, weshalb selbst diese grosse Formen der Fettgeschwülste nie Metastasen (Recidive) zur Schau tragen.

Ernährung der Histosporidien bei ihrer unmittelbaren Lage an Gefässen.

In der Beschreibung der Lebensweise der Histosporidien habe ich hervorgehoben, dass diese Parasiten sich dadurch besonders als

eigenartig in ihrer Lebensart hervorheben, dass sie nur innerhalb des Gewebes leben und existieren können und dass ihr ganzes Dasein an das Gewebe als solches so gebunden ist, dass sie stets ausserhalb desselben in irgend einer freien oder mit Flüssigkeit gefüllten Körperhöhle (Blase, Blasenflüssigkeit, Acitesflüssigkeit u. a.) zugrunde gehen und auch niemals ihre Lebensfähigkeit selbständig in der Blut- und Lymphflüssigkeit behalten. Mit der Mitteilung dieser Tatsache ist jedoch nur gesagt, dass die Parasiten in der Flüssigkeit der Gefässe als solcher nicht ihre Lebensfähigkeit behalten. Die Bestandteile der Blutflüssigkeit schaden den Histosporidien naturgemäss in keiner Weise; vielmehr sehen wir ja, in welcher für das Wirtstier verderbenbringender Art die Bestandteile des Blutes und der Lymphe von dem Parasiten zu seiner Ernährung, Entwicklung und zu seinem Wachstum ausgenutzt werden, da ja durch das Gefässsystem die Gewebe ihre Nährstoffe und Säfte erhalten, welch' letztere dann wiederum diesen Todfeinden der Menschen und Säugetiere zur Nahrungszufuhr dienen. Da nun aber die Histosporidien in der Blutflüssigkeit frei und selbständig im allgemeinen nicht zu existieren vermögen, so dürfte wohl auch allgemein die Ernährung der Parasiten in der Blutflüssigkeit selbst garnicht irgend einer Erörterung bedürfen. Die genaue Beobachtung der Histosporidien in einzelnen Geschwülsten, besonders in melanotischen, hat mir jedoch die Veranlassung gegeben, ihre Ernährung in ihrer unmittelbaren Lage an Blut- und Lymphgefässen hier der allgemeinen Besprechung ihrer Ernährung anzureihen, da gerade die Ernährungsart der Parasiten in den sogenannten melanotischen Geschwülsten auch mit den Grund zu der Bösartigkeit dieser Geschwulstformen abgibt und den Grund vor allem, weshalb die melanotischen Geschwülste so ausserordentlich häufig Recidive (Metastasen) verursachen und dadurch noch eine so gefürchtete Bösartigkeit aufweisen.

Als ich nämlich die Entwicklung und das Wachstum unserer Parasiten in einer von einer Hündin excidierten melanotischen Geschwulst der Brustdrüse (auffallender Weise) untersuchte, fand ich besonders bei einem relativ frischen Recidiv dieser Geschwulst, dass die Histosporidien hier die Neigung zeigten, im Gefässe zu wuchern

und zu wachsen. Bei der Riesengrösse, die diese tierischen, einzelligen Organismen, wie die Tafeln veranschaulichen, erreichen können, dürfte es an sich überhaupt nicht wundernehmen, dass dieselben auch hier und da in Geschwülsten in die Gefässe hineinwachsen oder durch ihre Fortsätze und durch das Vor- und Nachschieben ihres ganzen Zelleibes die zarte Wand kleiner und kleinster Gefässe durchbrechen oder schliesslich sogar kleinere Gefässe von dieser oder jener Seite umspannen, was ich auch hier und da in den verschiedensten Binde substanzgeschwülsten (vereinzelt auch in Epithelgeschwülsten) beobachten konnte. Geben jedoch derartig vereinzelte Beobachtungen kaum den Anlass, ausführlicher über das Verhalten und die Ernährung der Histosporidien in ihrer unmittelbaren Lage an Blut- und Lymphgefässen zu berichten, so zeigt die melanotische Geschwulst eine derartige Neigung unserer Parasiten, möglichst in die Gefässe hineinzuwuchern und so ihre Nahrung osmotisch direkt von den Blut- und Lymphgefässen zu beziehen, dass sich sehr interessante und der Besprechung notwendige mikroskopische Bilder und klinische Tatsachen hieraus ergeben.

In verschiedenen, von diesen Geschwülsten hergestellten Präparaten konnte ich nämlich wahrnehmen, dass die Parasiten sich bemühen, in kleine und kleinste Gefässe zu gelangen, indem sie das Ende ihrer Schlauchform in die Gefässe hineinzutreiben oder aber durch Ausstrecken von Fortsätzen u. a. in die Gefässe hineinzugelangen suchen. Diese Ernährung durch die direkte Entziehung der Bestandteile des Blutes und der Lymphe ist hierbei einerseits eine für den Parasiten und seine Entwicklung günstige, andererseits eine für den Körper der Wirtstiere, ganz im Gegensatz zu der Ernährung der Parasiten im Fettgewebe, sehr ungünstige. Denn während die Parasiten den Wirt in seiner ursprünglichen und wichtigsten Ernährungsart fortgesetzt beschränken und beeinträchtigen, indem sie in des Wortes eigentlicher Bedeutung ihm direkt das Blut und die Lymphe aussaugen (nur osmotisch durch ihre Zellmembran; niemals werden rote oder weisse Blutkörperchen oder Bestandteile derselben von den Histosporidien aufgenommen), hat der Wirt im Verhältnis zu einer solchen, furchtbaren Wirkung der Histosporidien wenig

Mittel zur Abwehr; denn während sonst die Gewebszellen und besonders ihre Kerne die Parasiten [stets zu umgeben und zu bedrängen versuchen, sodass ein gewisser Abschluss der Parasiten doch grösstenteils zustande kommt — vgl. z. B. das vorher Gesagte bei der Ernährung der Histosporidien im Fettgewebe — ist die Blut- und Lymphflüssigkeit nicht imstande, den in sie hineintreibenden und ihre Gefässwand durchbrechenden Parasitenschläuchen einen erheblichen Schaden zuzufügen, da die Zellen der Blut- und Lymphflüssigkeit durch den fortwährend fliessenden Strom keinen Halt zum Angriff gegen die verderbenbringenden Parasiten finden und daher auch nicht den Parasiten von dieser direkten Ernährung durch das Blut in irgend einer Weise abzuschliessen vermögen. Ist also die Ernährung des Parasiten hierbei eine stetige und zum Teil unbeschränkte, — denn die ihn ausserhalb des Gefässes umgebenden Bindegewebszellen suchen auch allmählich geschlossen seinem Vordringen in die Gefässe zu folgen und ihn so in seiner direkten blut-saugenden Nahrungsentziehung zu hemmen — so vermag er zugleich durch diese günstige Art der Ernährung bei seiner Entwicklung sich so ausserordentlich zu vermehren (Vergl. Abbildung Tafel XX—XXI, Fig. 10) und diejenigen Formen anzunehmen, die nicht nur dem allseitigen Ansturm der Bindegewebszellen und Kerne in ihren einzelnen Individuen zu widerstehen vermögen, sondern die auch stets bei dieser Art der Entwicklung die Entstehung so bösartiger, neuer Geschwulstformen im Körper verursachen, zumal es bei den melanotischen Geschwülsten infolge des grossen Gefässreichtums¹⁾ auch zu zahlreichen Verschleppungen von virulenten Individuen dieser Parasiten kommt, wodurch so viele Metastasen und Recidive im Wirt entstehen. Die genauen histologischen Vorgänge, die sich hierbei abspielen, werde ich bei der Entstehung und dem Bau der einzelnen Geschwülste noch zu besprechen Gelegenheit haben, da an dieser Stelle nur die günstige Ernährung der Parasiten in ihrer unmittelbaren Lage an Gefässen hervorgehoben werden sollte.

1) Bekanntlich entstehen die melanotischen Geschwülste im allgemeinen an denjenigen Stellen des Körpers, die sich durch Gefässreichtum auszeichnen (Choriodiea und Haut vorzugsweise).

5. Einreihung und Einteilung der Histosporidien.

Was zunächst die Einreihung der Histosporidien in die Klasse der einzelligen tierischen Organismen betrifft, so habe ich schon bei Besprechung des Baues der Erreger der Geschwülste auf das charakteristische Merkmal ihrer Kernform hingewiesen, die ihnen von vornherein eine Zugehörigkeit zu der Klasse der Sporozoen sicherte, da die Sporozoen bei dem gleichen charakteristischen Kern wie alle anderen einfachen Protozoenzellen noch das Phänomen des Fehlens einer Kernmembran zur Schau tragen. Und gerade dieses Fehlen einer Kernmembran zeichnet auch die Histosporidien nicht nur bei ihrem einfachen, bereits vorher beschriebenen Bau (Fig. I, II, III, S. 111), sondern bei ihren gesamten, noch so verschiedenen Entwicklungsformen stets aus.

Die weitere Verfolgung der Entwicklung der Histosporidien ausserhalb des Gewebes lieferte mir nun durch Auffinden ihrer Sporenbildung in einem zweiten Wirtstier (Zwischenwirt) den sichersten Beweis dafür, dass die Erreger der Geschwülste den Sporozoen zuzureihen sind, weshalb ich ihnen auch, wie bereits bemerkt, (da sie nur im Gewebe leben können,) den Namen Histosporidien gegeben habe.

Was nun die spezielle Einreihung unserer Parasiten in die Gruppe der Sporozoen betrifft, so habe ich im ersten Teile dieses Werkes bei der Besprechung der allgemeinen Einteilung der Sporozoen hervorgehoben, dass die bisherige Einteilung der Sporozoen unhaltbar ist. Denn nach der bisherigen Einteilung sollten die Sporozoen unterschieden werden in solche, die nur „am Ende ihres vegetativen Daseins“ in „Keimlinge“ zerfallen und zweitens in solche, die während „ihres ganzen vegetativen Lebens Keimlinge“ produzieren. Dass und weshalb diese Unterscheidung sich als unrichtig erweist, ist von mir an der bezeichneten Stelle kurz hervorgehoben. Ich habe dort ferner hervorgehoben, dass nur der Gesichtspunkt der Art der Fortpflanzung bei der Einteilung der Sporozoen in Betracht zu ziehen ist und zwar, wie gleichfalls bereits mitgeteilt, ob die Sporenbildung — das Wesentlichste bei der Fortpflanzung der Sporozoen — eine geschlechtliche

oder eine ungeschlechtliche ist, d. h. ob der Sporenbildung der Sporozoen eine Vereinigung zweier (gleichartiger oder ungleichartiger) Individuen vorausgeht, oder ob dieselbe nur durch eine innere Umwandlung von Protoplasma und Kern statthat („innere Knospung“).

Nach dieser Einteilung würden die Histosporidien derjenigen Ordnung der Sporozoen zuzuteilen sein, deren Fortpflanzung als ungeschlechtliche bezeichnet wird; denn niemals geht der Sporulation der Histosporidien eine Vereinigung zweier (gleichartiger oder ungleichartiger) Individuen voraus, sondern stets erfolgt dieselbe, wie wir noch sehen werden, durch eine einfache innere Umwandlung von Protoplasma und Kern.

Nun gehören zu der Gruppe von Sporozoen, die durch eine ungeschlechtliche Fortpflanzung ihre Sporen bilden, hauptsächlich:

1. die Myxosporidien,
2. die Mikrosporidien,
3. die Sarcosporidien.

Die ersten beiden Unterordnungen (Myxosporidien und Mikrosporidien) pflegt man auch zusammenzufassen und der dritten Unterordnung, den Sarcosporidien, gegenüber zu stellen, weil sie bei der Sporenbildung eine Polkapsel zur Schau tragen im Gegensatz zu den Sarcosporidien, die keine solche Polkapsel besitzen sollen.

Wenn ich nun einerseits die Histosporidien diesen Unterordnungen der Sporozoen deswegen zugesellen kann, weil auch ihre Sporenbildung als eine völlig ungeschlechtliche bezeichnet werden muss, so würden sie sich ferner wegen des gänzlichen Fehlens einer Polkapsel bei ihrer Sporenbildung in einen Gegensatz zu den Myxosporidien und Mikrosporidien stellen. Von den Sarcosporidien unterscheidet sie andererseits ihre gesamte so verschiedene Entwicklung, wie die Formen, die sie bei derselben annehmen. Ich muss demnach unsere Parasiten als eine vierte selbständige Unterordnung dieser Gruppe der Sporozoen anreihen. Es würde ja von geringer Bedeutung sein; ob bei dieser systematischen Einreihung die Histosporidien als letzte Unterordnung hinter die Myxosporidien gestellt werden, oder, da sie wegen des Fehlens einer Polkapsel bei ihrer Sporenbildung den Myxosporidien und Mikrosporidien gemeinsam gegenüberstehen,

zwischen diese beiden Unterordnungen und der Unterordnung der Sarcosporidien. Ich möchte mich, da die Grösse der Sarcosporidien die gewöhnlichen Grössenformen der Histosporidien meist noch übertrifft, und aus anderen, hier nicht weiter zu erörternden Gründen (vgl. spezielle Entwicklung der Histosporidien) mehr für letzteres entscheiden.

Was nun die Einteilung der Histosporidien an sich betrifft, so habe ich sehr lange bei dem Studium dieser so interessanten Parasiten gezweifelt, ob wir mehrere verschiedene Parasiten (die aber natürlich derselben Gruppe angehören) vor uns haben, welche die verschiedenen Geschwülste erzeugen, oder ob wir nur zwei besitzen, wie ich bei meinen ersten Untersuchungen wähnte; den einen als den Erreger der Binde-substanzgeschwülste (Sarcom), den anderen als den Erreger der Epithelgeschwülste (Carcinom), oder ob es sich immer um ein und denselben Parasiten handelt, der nur verschiedene Formen annehmen kann und sich different in der Art seines Vorkommens verhält. Und jeder, der die erste Entwicklungsart dieses Parasiten, wie sie Tafel II—III und Tafel IV—V veranschaulicht, im Vergleich zu den auf Tafel VIII—IX dargestellten Formen der Parasiten betrachtet, wird wohl verstehen, dass es in der Tat schwierig war, die so von einander abweichenden einzelligen, tierischen Organismen unter einen Hut zu bringen, d. h. sie von den gleichen, ursprünglich den Körper befallenden Sporozoitenformen abzuleiten. Denn wenn sich die Entwicklungsphasen, äusseren Formveränderungen, wie Grössenverhältnisse des einen Typus der Histosporidien, wie sie Tafel II—III und Tafel IV—V darstellen, in fortlaufenden Übergangsbildern, ich möchte sagen, haarscharf in demselben Präparate und auf denselben Schnittflächen verfolgen lassen, so bieten andererseits sämtliche auf Tafel VIII—IX dargestellten tierischen Organismen eine derartig in sich geschlossene und von den auf den ersten Tafeln veranschaulichten Parasiten zunächst so verschiedenartig erscheinende Entwicklungsgruppe dar, dass man sehr geneigt ist, in diesen beiden, von einander so differenten Typen zwei Gattungen der Histosporidien d. h. zwei völlig verschiedene Parasiten, wenn auch beide derselben Gruppe angehörig, anzunehmen.

Da ich aber alle Fragen dieses so grossen und schwierigen Kapitels in der Pathologie der Krankheiten, so weit es meine Kräfte irgend erlaubten, — die gesamten Arbeiten sind ja von mir allein ausgeführt worden — möglichst bis auf den Grund zu erschöpfen versucht habe, so überlegte ich mir, dass, wenn ich in einer Geschwulstart vorzugsweise die auf Tafel VIII—IX dargestellten Parasitenformen antraf, und andererseits in anderen Geschwulstarten die auf den ersten Tafeln veranschaulichten Parasiten, beide unterschiedlichen Hauptformen sich auch bei einer gleichen Abstammung von ein und demselben Parasiten gemeinsam in einer Geschwulst vorfinden lassen mussten. Und in der Tat fand ich dann bei weiteren Untersuchungen in einer Anzahl von Geschwülsten in denselben Präparaten diese beiden verschiedenen Parasitentypen; interessant ist, worauf ich noch bei dem Bau der Geschwülste zu sprechen kommen werde, dass in einigen Schnittserien besonders die auf den ersten Tafeln dargestellten Histosporidien, in anderen wiederum die auf Tafel VIII—IX veranschaulichten Parasitenformen vorwiegend sich fanden, und zwar meist in der Weise, dass eins, zwei oder auch mehrere dicht nebeneinander liegende Gesichtsfelder je eine Anzahl der betreffenden Formen für sich zeigte, so dass man auf die Vermutung kommen musste, dass die eine Formart der Parasiten (Tafel VIII—IX) in jedem Falle, wenn ich so sagen darf, von den anderen Formen völlig abgetrennt zu beurteilen sei. Dann wiederum habe ich freilich in noch anderen Präparaten, die gleichfalls von ein oder derselben Geschwulst stammten, beiderlei Formen, völlig durcheinander, ja selbst in demselben Gesichtsfelde angetroffen, vereinzelt und auch zu mehreren. Während mir also zuerst starke Zweifel an der Einheitlichkeit der Histosporidien infolge dieses so differenten Baues derselben gekommen waren, und ich sogar bei meinen ersten Untersuchungen förmlich dazu gedrängt wurde, zweierlei wenn auch derselben Gruppe angehörig, dennoch durch die dargestellten Typen völlig verschiedene Gattungen der Histosporidien anzunehmen, habe ich durch das Auffinden dieser beiden verschiedenen Parasitenhauptformen in ein und denselben Tumoren (und zwar bei einer grossen Anzahl) schliesslich doch keine besondere

Einteilung auf Grund dieser Merkmale vorgenommen, sondern muss vielmehr diese beiden Haupttypen nur als zwei verschiedene Entwicklungsformen ein und derselben Histosporidiengattung bezeichnen.

Da ich nun bei der Beschreibung der eigentlichen Entwicklung der Histosporidien einen genauen Verfolg der Entwicklung dieser beiden Haupttypen geben werde (um mich nicht zu wiederholen, muss ich die Leser bitten, zur Erklärung dieser beiden Hauptformen sich mit der Anschauung der Tafeln II—III und IV—V einerseits und Tafel VIII—IX und XVIII—XIX andererseits und zum Verständnis dieser Bemerkungen zunächst zu begnügen) und dort noch besonders bei dem Bau der Geschwülste die Beschaffenheit jedes Tumors als grösstenteils abhängig und im Zusammenhang mit der Bildung des einen oder des anderen Typus der Entwicklungsformen der Erreger der Geschwülste stehend zeigen werde, so möchte ich an dieser Stelle nur noch besprechen, ob überhaupt zwei oder mehr Gattungen und Familien der Histosporidien bestehen. Denn, wie ich soeben ausgeführt habe, rechne ich diese beiden, auf den bezeichneten Tafeln dargestellten, so von einander differenten Hauptformen allgemein stets der gleichen und derselben Gattung zu.

Diese Feststellung, ob wir überhaupt zwei oder mehr Gattungen oder selbst verschiedene Familien der Erreger der Geschwülste besitzen, war eine äusserst schwierige. Denn ebenso, wie mich die oben bezeichneten beiden differenten Hauptformen der Histosporidien sehr leicht in, wenn auch noch so geringe Irrtümer zu verstricken vermochten, konnte wieder die Gut- und Bösartigkeit der Geschwülste bei der Beurteilung der Einteilung der Histosporidien meinen Forschungen eine falsche Richtung geben. Bei genauester Prüfung zahlreicher Geschwülste musste ich jedoch auch hier zu dem Schluss kommen, dass niemals ein und dasselbe Histosporidium den Körper eines Menschen oder Säugetieres befällt, das nicht ebenso eine gutartige wie bösartige Geschwulst erzeugen kann, so dass es gänzlich unmöglich ist, die Erreger gutartiger Geschwülste und der bösartigen Tumoren als verschiedenen Gattungen oder gar verschiedenen Familien angehörig zu betrachten. Denn von dem klinisch- und pathologisch-histologischen Standpunkte aus als gutartig zu bezeichnende

Adenome z. B. zeigten mir diejenigen Formen der Histosporidien völlig durcheinander, die ich in anderen bösartigen Geschwülsten nach meinen ersten Untersuchungen zunächst als different von den gutartigen Tumoren auftretend zu beobachten geglaubt hatte. Nachdem ich daher erkannt hatte, dass weder die vorher hervorgehobenen beiden Haupttypen der Histosporidien, noch die Gut- und Bösartigkeit einer Geschwulst eine Unterscheidung der Gattung *Histosporidium* gestattete, lieferte mir der genaueste Verfolg der Entwicklung unserer Parasiten einen vorzüglichen Beweis dafür, dass die Histosporidien eine völlig einheitliche und nicht unterschiedliche Gattung in ihren zwei so wichtigen Hauptformen darstellen, die zugleich trotz ihrer Einheitlichkeit so verschieden in ihrem Aussehen und in ihrer Wirkung auf den Menschen und das Säugetier sein können.

Denn dieser genaueste Verfolg der gesamten Entwicklung der Histosporidien zeigte mir, was ich noch beweisen werde, dass der zweite Haupttypus der Histosporidien (besonders dargestellt auf Tafel VIII—IX und XVIII—XIX) aus dem ersten (auf Tafel II—III und IV—V veranschaulicht) hervorgeht, und dass gerade diese interessante Entwicklung der einen Hauptform der Parasiten aus der anderen vielfach den Bau der Geschwülste und auch die Gut- und Bösartigkeit eines Tumors mit bedingt.

Die Benignität oder Malignität eines Tumors lässt also ebensowenig verschiedene Gattungen von Histosporidien erkennen, wie ihre beiden hervorgehobenen, so unterschiedlichen Hauptformen.

Es wirft sich jedoch sofort die weitere Frage auf; gibt es denn überhaupt nur eine Gattung *Histosporidium*, oder zeigen vielleicht andere Merkmale als die hervorgehobenen, dass wir zwei oder mehr Gattungen und vielleicht sogar verschiedene Familien der Histosporidien besitzen.

Um zunächst die Frage zu beantworten, ob wir eine oder mehrere Familien der Histosporidien besitzen, so glaube ich mich nach meinen Beobachtungen dahin äussern zu können, dass wir, soweit die Histosporidien als Erreger der Geschwülste der Menschen und Säugetiere in Betracht kommen, in jedem Falle nur von einer Familie sprechen dürfen. Denn wenn es mir auch gelungen ist,

mehrere Wirtstiere (Zwischenwirte) für die Sporenbildung der Histosporidien aufzufinden und in einigen Exemplaren derselben die Sporenbildung verfolgen zu können, so habe ich doch keine wesentlichen Unterschiede in den Sporenformen der in verschiedenen Wirtstieren vorkommenden Histosporidien auffinden können, zumal auch die Anzahl der Sporozoiten keine so bestimmte ist, dass dieselbe besondere Unterschiede gestattet; andererseits hat von mir nicht mit voller Sicherheit festgestellt werden können, ob die Erreger der einen Krankheitsform z. B. (Carcinome) nur ein einziges bestimmtes zweites Wirtstier (Zwischenwirt) zur Sporenbildung besitzen und die Erreger anderer Krankheitsformen wiederum in einem bestimmten anderen Wirtstiere (Zwischenwirt) ihre Sporulation vollziehen. Denn wenn ich in diesem Dorfe, in welchem nur Karzinome vorgekommen sind, einen bestimmten Zwischenwirt für die Histosporidien fand, so war damit nicht gesagt, dass nicht dieselben in dem Zwischenwirt vorkommenden Histosporidien auch noch andere Geschwulstformen vielleicht erzeugen konnten, oder dass nicht andere Histosporidien in demselben Wirtstiere in jenem Dorfe sich finden lassen würden. Dieser Zweifel muss auch durch die Tatsache, dass in verschiedenen Dörfern Sarkome und Karzinome völlig durcheinander vorkommen, als berechtigt angesehen werden.

Ich möchte also in jedem Falle bei den Histosporidien, die als Krankheitserreger vorkommen — letztere sind ja überhaupt nur, was schon der Titel dieses Werkes sagt, für mich hier in Betracht zu ziehen — zunächst nur eine Familie annehmen. Falls später einmal auch die Erreger des *Molluscum contagiosum*, über die ich gleichfalls einige histologische Untersuchungen angestellt habe, als Histosporidien, weil im Gewebe vorkommend, bezeichnet werden sollten (oder noch andere, im Gewebe aufzufindende, einzellige tierische Organismen) so müssten, wie ich glaube, die Erreger dieser Erkrankungsformen der Hühner u. a. als eine zweite Familie völlig getrennt von den Histosporidien, den Erregern der echten Geschwülste, hingestellt werden. Denn die geringen mikroskopischen Untersuchungen, die ich über die Ätiologie dieser bekannten Erkrankung der Hühner bisher anstellen konnte, haben mir bereits gezeigt, dass die Erreger

derselben, wenn auch in einigen sehr wenigen Formen eine geringe Ähnlichkeit herrscht, gänzlich anderer Natur sind, als die Histosporidien, die Erreger der echten Geschwülste. Es liegt für mich kein Grund vor, hier oder an anderer Stelle dieser Mitteilungen auf die Ätiologie des *Molluscum contagiosum* näher einzugehen. Es soll vielmehr nur hervorgehoben werden, dass die Erreger der echten Geschwülste für sich eine Familie bilden, welcher sich ja immerhin später noch andere Familien zugesellen können.

Haben wir also bei der Veröffentlichung dieser Mitteilungen nur eine Familie der Histosporidien, so fragt es sich zweitens, ob wir auch nur eine Gattung besitzen. Zur Beantwortung dieser Frage verweise ich auf das vorher Gesagte, in dem ich ausführte, dass ich verschiedene Typen oder Formen der Erreger der Geschwülste, die nicht unter sich von einander abzuleiten wären, nicht habe auffinden können, so different und unterschiedlich auch die beiden von mir aufgestellten Hauptformen (auf Tafel II—III und IV—V einerseits und Tafel VIII—IX andererseits veranschaulicht) sich dem mikroskopischen Blick zunächst darbieten; denn stets vermag die eine dieser Formen aus der anderen vorzugehen. Ich muss also zu dem Schluss kommen, dass wir auch nur eine Gattung *Histosporidium* besitzen.

Zeigt sich demnach unter den Erregern der Geschwülste bisher nur eine Familie der Histosporidien und auch nur eine Gattung *Histosporidium*, so kommen wir schliesslich zu der letzten Frage, ob sich nicht mehrere Arten dieser einen Gattung *Histosporidium* unterscheiden lassen, eine Frage, die um so wichtiger ist und einer um so genaueren Erörterung bedarf, als das grosse Reich der Geschwülste eine solche Mannigfaltigkeit von Geschwulstformen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch zutage treten lässt, dass es wohl von vornherein anzunehmen war, dass nicht nur eine einzige Art Parasiten alle diese so different gestalteten und in ihrem Bau und in ihrem ganzen klinischen Verlaufe so unterschiedlichen Tumoren hervorruft. Bei der Beantwortung dieser Frage war jedoch die grösste Vorsicht am Platze; denn stets musste der Überlegung Raum gegeben werden, dass die Histosporidien, wenn dieselben auch die Hauptrolle

in jeder echten Geschwulst spielen, nicht allein die Geschwulst als solche ausmachen, sondern dass bei jedem entstehenden Tumor dasjenige Gewebe und diejenigen Gewebelemente, in und zwischen denen der Parasit sich aufhält, in ihrem Kampfe gegen die Parasiten in jedem Falle einen wesentlichen Faktor bei dem Bau, der Entstehung und dem Wachstum der Geschwülste bilden. Und so konnte sofort die verschiedentlich ausgesprochene Annahme, dass, wenn die echten Geschwülste eine parasitäre Ursache hätten, jede einzige Form derselben (Fibrom, Lipom u. a.) einen Parasiten für sich beanspruchen müsste, geradezu als eine unmögliche bezeichnet werden. Denn, wie ich schon bei Besprechung der Lebensweise und der Ernährung der Parasiten im Bindegewebe einerseits und im Fettgewebe andererseits hervorgehoben habe, gibt der Aufenthalt und die Entwicklung der Parasiten in diesen verschiedenen Gewebsarten naturgemäss auch voneinander im Bau und Wachstum u. a. abweichende Geschwulstformen.

Die eigentliche Prüfung für die Beantwortung der Frage, ob wir eine oder mehrere Arten der Gattung *Histosporidium* besitzen, bestand nun darin, zu untersuchen, einmal, welche Geschwulstformen durch das verschiedenartige Gewebe des Wirtes, den derselbe Parasit befallen hat (im Zusammenhang mit der durch das einzelne Gewebe bedingten, freilich unter sich abweichenden Entwicklung derselben Parasiten) hervorgerufen wird, und zweitens ob und welche Tumoren durch verschiedene Parasitenarten entstehen würden.

Nun muss der Inhalt dieser Mitteilungen, wie ich schon im Vorwort mitteilte, fast sämtliche heutige Anschauungen über das Gewebe der Geschwülste umstürzen, da die Entwicklung unserer Parasiten uns zeigt, welche grossen und ausserordentlichen Irrtümer in der Auffassung der einzelnen Zellformationen, wie der histologisch-pathologischen Vorgänge überhaupt, die in jedem Geschwulstgewebe zutage treten, d. h. also in der Geschwulstpathologie bis zum heutigen Tage herrschen.

Es wird daher auch insgesamt eine gänzlich andere Auffassung der Histogenese, der Histologie und des Wachstums der Tumoren,

und zwar in Übereinstimmung mit ihrer Ätiologie, nunmehr an Stelle der bisherigen Anschauungen treten müssen. Aber dennoch wird es vielleicht möglich sein, Bezeichnungen und Wörter, die sich seit alter Zeit in der Pathologie der Geschwülste eingebürgert haben, beizubehalten. Die Widersprüche, die sich bei manchen Geschwülsten anscheinend hierdurch ergeben, fallen fort, sobald man die alten Bezeichnungen nicht in dem Sinne verwendet, unter welchem sie früher verstanden sind, sondern unter den Anschauungen, welche die Aufhellung der Ursache der Geschwülste uns bringen.

Um nur ein Beispiel zu erwähnen, so betrachteten wir bis heute unter einem „Adenom“ eine Drüsengeschwulst des Epithelgewebes d. h. eine Epithelgeschwulst, in welcher eine pathologische Vermehrung, Vergrößerung und Wucherung der normalen Drüsen stattgefunden hat und fortgesetzt stattfindet.

Nun zeigen diese Mitteilungen, dass ein Adenom niemals eine drüsige Epithelgeschwulst ist, sondern dass ein „Adenom“ dadurch entsteht, dass in dem Gewebe eines drüsigen Organs des Menschen oder Säugetieres unsere Parasiten, nachdem sie in ihrer Sporenform eingedrungen sind, zu schlauchförmigen Parasiten heranwachsen, die in dem Kampf gegen das Gewebe (und umgekehrt), da man noch niemals bisher ein solches Adenom richtig dargestellt hat, das Bild von „pathologisch veränderten Drüsen“ vorgetäuscht haben. Die Histosporidien können sich nun besonders zahlreich in „weichem“ Gewebe zu Schlauchformen und Cystenformen auswachsen, da der Widerstand des Gewebes in der Brustdrüse z. B. oder in der Leber geringer als in irgend einem Binde substanzgewebe ist. Es wird also gerade das Drüsengewebe die Schlauchformen der Parasiten vorzugsweise enthalten (woher auch die Verwechslung mit „pathologisch veränderten Drüsen“ leichter eintreten konnte). Da wir aber wissen, dass das Drüsengewebe ein Epithelgewebe ist und da man solche „bösartigen“ Geschwulstformen im Drüsengewebe als „carcinomatöse Adenome“ bezeichnet, so kann z. B. diese Bezeichnung vielleicht für eine solche, im Drüsenepithelgewebe entstehende Geschwulst beibehalten werden, wobei jedoch im Auge behalten werden muss, dass nicht das Epithelgewebe die Geschwulst ausmacht, sondern

zum grössten Teile die schlauchförmigen Parasiten, gegen welche das Gewebe sich in fortgesetztem und unaufhörlichem Kampfe befindet. Dringt jedoch ein Histosporidium in ein „härteres“ Binde substanzgewebe ein, so wird ihm hier nicht die Möglichkeit gegeben, zu so zahlreichen Schlauchformen auszuwachsen wie in weichem Drüsengewebe, sodass wir z. B. das angebliche „Adenom“ im Binde substanzgewebe nicht entstehen sehen. (Vergl. später unter: Der Bau der Geschwülste.)

Dieselben Parasiten also, die einmal eine Drüsengeschwulst befallen und durch ihre Schlauchformen das histologische Bild eines sogenannten „Adenoms“ hervorgerufen haben, bewirken durch ihre Vermehrung in einem Binde substanzgewebe diejenigen Geschwülste, die wir mit anderen Namen z. B. als Fibrome, Myome, Neurome u. a. bezeichnen. Da jedoch in vielen gutartigen Geschwülsten im allgemeinen das Gewebe schneller und stärker wuchert d. h. die Gewebszellen wie ihre Kerne sich schneller vermehren, als die Entwicklung der Parasiten vor sich geht (weshalb die Geschwulst ja „gutartig“ bleibt), so erhält bei derartigen Tumoren das histologische Bild des Gewebes selbst sein charakteristisches Gepräge mehr durch das Gewebe, als durch die Parasiten, so dass wir auch bei solchen Geschwülsten viele Namen werden beibehalten können.

Da ich noch bei dem Kapitel der Geschwülste selbst auf alle derartigen Fragen näher eingehen werde, so möchte ich mich an dieser Stelle mit diesen Bemerkungen über die Verschiedenartigkeit der Geschwülste in ihrer Beziehung zu den verschiedenen Arten der Gattung Histosporidium begnügen und nur diejenigen Erwägungen hier mitteilen, welche mich veranlasst haben, mehrere Arten der Gattung Histosporidium aufzustellen, wobei die eine Art durchaus verschiedenartige Geschwulstformen hervorruft und auch in verschiedenartigem Gewebe vorkommt, während eine andere Art meist gleiche und wiederkehrende Geschwulstformen verursachen kann.

Betrachten wir nämlich die verschiedenen Parasitenformen, die sich in den Geschwülsten des Epithelgewebes finden, so sehen wir, wie ich das auf den letzten chromolithographierten Tafeln veranschaulicht habe, dass ein wesentlicher Unterschied unter den gesamten

Epithelgeschwülsten, sei es, dass es sich um ein „gutartiges Adenom“ der Brustdrüse, der Leber u. a. oder um ein Karzinom des Magens, Darms u. a. handelt, sei es, dass er „ein spitzes Kondylom“ betrifft, in bezug auf diese Parasitenformen nicht existiert, und dass die Histosporidien in den Epithelgeschwülsten trotz der, durch die Entwicklung hervorgerufenen, grossen Veränderungen einzelner Individuen (kleinere, grössere, schlauchformartige u. a.) doch stets ein und derselben Art angehören müssen.

Denn wenn selbst der Eindruck, den der einzelne Parasit beim Auffinden in einer gutartigen Hautgeschwulst („spitzem Kondylom“) z. B. macht, zunächst ein befremdender (Tafel XIV—XV Figur 2) ist, und wenn dieser befremdende Eindruck durch das zuweilen so vereinzelte Vorkommen von Parasitenzellen in solchen gutartigen Geschwülsten überhaupt (vgl. unter Bau der Geschwülste) sogar noch verstärkt wird, so wird man doch stets auch solche vereinzelte Individuen einer gutartigen Epithelgeschwulst unter den aufeinanderfolgenden Entwicklungsformen unserer Parasiten, die ich wohl sämtlich unter sorgfältigster Zusammentragung auf den ersten Tafeln im Zusammenhang dargestellt habe, auffinden können.

Wenn ich also nach den histologischen Untersuchungen zu dem Resultat gekommen bin, dass die Epithelgeschwülste, seien sie gutartiger, seien sie bösartiger Natur, nur durch eine einzige Art der Gattung Histosporidium hervorgerufen und bedingt werden, so könnte doch ein Blick auf die Tafel XII—XIII, welche die in den bösartigen Hautgeschwülsten vorkommenden Histosporidien, sowie die gesamte Entwicklung derselben in der Haut darstellt, den Glauben erwecken, dass die bösartigen Geschwülste der Haut vielleicht durch eine andere Art unserer Parasitengattung verursacht würden. Aber bei genauerem Prüfen habe ich mich überzeugt, dass wir auch hier genau dieselbe Art vor uns haben, welche in allen anderen Epithelgeschwülsten sich findet. Denn das verschiedene Aussehen der Histosporidien und ihre, ein wenig von der gewöhnlichen Entwicklungsart abweichende Entwicklung in der Haut hat nicht etwa eine neue Art der Parasiten als Ursache, sondern ist einzig und allein die Folge ihrer schwierigeren Verteidigung gegen die Plattenepithelien,

welch' letztere die Histosporidien in viel wirksamerer und ihre Existenz bedrohenderer Weise als andere Epithelien zu umzingeln vermögen.

Ich möchte also sämtliche Histosporidienformen, welche die sogenannten „Epithelgeschwülste“ hervorrufen, als einer einheitlichen Art angehörig zusammenfassen, ganz gleich, ob es sich um eine gut- oder bösartige Geschwulst handelt, da letzterer Faktor hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, von der Kraft und der Art desjenigen Gewebes, in welches die Parasiten eingedrungen sind, abhängig ist.

Wir wissen aber nun, dass im Gegensatz zu den Geschwülsten, die aus dem Epithelgewebe hervorgehen, diejenigen Tumoren, deren Entstehung sich aus dem Binde substanzgewebe ableiten lässt, sowohl einen anderen mikroskopischen Bau zeigen, als auch einen andern klinischen Verlauf vielfach zur Schau tragen, als die ersteren. Muss jedoch hierfür im allgemeinen das Gewebe als solches, in dem die Geschwülste entstehen, mit verantwortlich gemacht werden, also für die Binde substanzgeschwülste das Binde substanzgewebe, so spielen bei der Betrachtung der Entstehung des Baues und des Wachstums jeder einzigen echten, gut- oder bösartigen Binde substanzgeschwulst in gleicher Weise wie bei den Epithelgeschwülsten die Histosporidien, als die Erreger auch dieser echten Geschwülste, die Hauptrolle. Bei den verschiedensten Geschwülsten des Binde substanzgewebes (Fibrom, Lipom, Myom u. a.) finden wir nun, wie ich das noch später bei der Beschreibung der Entstehung der Geschwülste auseinandersetzen werde, im grossen und ganzen die gleichen Formen der Histosporidien, wie in den Epithelgeschwülsten, nur mit dem Unterschiede, dass in den Epithelgeschwülsten die von mir sogenannten Schlauch- und Zystenformen (auf Tafel II—III und IV—V dargestellt) der Histosporidien prävalierend (in manchen Epithelgeschwülsten sogar ausschliesslich) zu finden sind, während in den Binde substanzgeschwülsten (hier besonders oft in den bösartigen Geschwülsten) die zweite Hauptform der Parasiten (auf Tafel VIII—IX besonders dargestellt) in mannigfachen Veränderungen vorzugsweise vorkommen.

Man wäre nach diesen Mitteilungen daher nicht ohne weiteres geneigt, eine zweite Art der Gattung Histosporidium als die Erreger der

Bindesubstanzgeschwülste im Gegensatz zu den Erregern der Epithelgeschwülste anzunehmen, zumal auch bei den Geschwülsten des Bindesubstanzgewebes die Gut- und Bösartigkeit des Tumors nicht von den Parasiten, sondern von der Art und der Kraft des Gewebes, das infiziert ist, abhängt. Dennoch glaube ich nach meinen, auch hierüber möglichst sorgfältig angestellten Untersuchungen, beobachtet zu haben, dass einmal bei dem Vergleich der ähnlichen oder derselben Formen der Histosporidien die einzelnen Parasitenindividuen in ihrer Entwicklung in einer Bindesubstanzgeschwulst fast stets kleiner sind, als die entsprechenden Individuen in einer Epithelgeschwulst. Man könnte freilich einwenden, dass das kräftige Bindesubstanzgewebe, das ebenso, wie die Elemente des Epithelgewebes, die Histosporidien auf jede Weise zu bekämpfen sucht, ein allzu grosses Auswachsen der einzelnen Parasiten nicht aufkommen lässt; indessen dürfte dieser Grund nicht immer stichhaltig sein, weil wir ja auch aus klinischen Forschungen wissen, dass die Sarkome meist noch einen „bösaertigeren“ Verlauf zeigen und oft schneller zum Tode führen, als die Karzinome und weil ich auch Sarkome zuweilen angetroffen habe, in denen sich auf einigen Schnittflächen ausserordentliche Grössenformen nachweisen liessen. Im allgemeinen wird man jedoch nach meinen Untersuchungen diese kleineren Individuen der Histosporidien in Bindesubstanzgeschwülsten (Sarkomen) mehr, als in Epithelgeschwülsten (Karzinomen) antreffen.

Könnte also diese Tatsache einen Grund bilden, weshalb man die Erreger der Bindesubstanzgeschwülste als eine zweite Art der Gattung Histosporidium ansehen dürfte, so gesellt sich zu dieser Ansicht noch das Faktum eines, wenn auch geringen Unterschiedes des Wachstums und der Ausbreitung des Sarkoms und des Karzinoms bzw. des Wachstums und der Entwicklung der Erreger der Sarkome und der Erreger der Karzinome. Worin diese weiteren Unterschiede des Wachstums und der Entwicklungsweise der Erreger der Krebse von denen vieler Bindesubstanzgeschwülste bestehen, wird noch bei der Erörterung des Wachstums und der Ausbreitung der Geschwülste besprochen werden.

Aber trotz dieser beiden soeben ausgesprochenen Gründe, welche

die Erreger der Binde-substanzgeschwülste und die Erreger der Epithelgeschwülste als zwei Arten der Gattung Histosporidium vielleicht aufzufassen berechtigen, habe ich mich doch nicht entschliessen können, bei der Aufstellung des Systems dieser neuen Parasitengattung mit aller Bestimmtheit gerade auf Grund dieser Merkmale eine Trennung der Histosporidenformen vorzunehmen; denn die Grössenunterschiede der Parasiten, wie auch ihr Wachstum u. a. können in den einzelnen Phasen ihrer Entwicklung, die doch mehr oder minder durch das Gewebe, in welchem sie parasitieren, bedingt wird, zu verschieden sein (wenn man dieselben ohne Zusammenhang betrachtet), als dass die in verschiedenen Binde-substanzgeschwülsten anzutreffenden Formen nicht auch hier und da in Epithelgeschwülsten (besonders bei Säugetieren) aufzufinden sind und umgekehrt.

[Habe ich also mit voller Sicherheit nicht eine Trennung der Parasiten, welche alle Binde-substanzgeschwülste hervorrufen, und derjenigen, welche alle Epithelgeschwülste verursachen, bestimmen können, so zeigten mir immer weitere Untersuchungen, dass wir in einigen Epithelgeschwülsten ebenso wie in einigen Binde-substanzgeschwülsten manchmal Parasitenformen antreffen können, die vielleicht noch einer zweiten Histosporidienart zuzuteilen sind(?). Niemals ist jedoch die Gut- oder Bösaartigkeit des Tumors für die Unterscheidung einer solchen zweiten Parasitenart ausschlaggebend oder bestimmend.]

Gab mir daher die bisherige Unterscheidbarkeit der Geschwülste als „Binde-substanz-“ und als „Epithelgeschwülste“ durchaus keine sichere Trennung der Gattung Histosporidium, sondern musste ich vielmehr annehmen, dass bei der grössten Mehrzahl der Epithel- und Binde-substanzgeschwülste („gutartigen“ und „bösaartigen“) nur eine Histosporidienart wohl in Frage kommt, so lieferten mir jedoch die Untersuchungen noch anderer Geschwulstformen den Beweis, dass die Aufstellung verschiedener Histosporidienarten als Erreger aller echten Geschwülste wohl erfolgen kann; und zwar zeigten mir auffallender Weise gerade solche Geschwülste, über welche uns die bisherigen Anschauungen in der Pathologie der Geschwülste ganz besonders unrichtige Aufschlüsse gegeben haben, dass wir unter den Erregern der Geschwülste mit Sicherheit mehrere Parasitenarten besitzen.

Bei der Mannigfaltigkeit, die wir ausser diesen beiden erwähnten Hauptformen von Geschwülsten (von Geschwülsten des Epithelgewebes und des Bindestanzgewebes) besitzen, wäre es für einen Forscher eine ebenso undankbare, wie zurzeit nicht angebrachte Aufgabe, mit voller Bestimmtheit ein Urteil abzugeben, wie viel Arten der Gattung *Histosporidium* wir ausser dieser einen hervorgehobenen Art bei den gleichen oder anderen Tumorformen noch haben.

Soweit ich selbst diese Frage habe verfolgen können, und soweit ich mir aus der genauesten Kenntnis der Entwicklung der Histosporidien sowohl, als des bisher angenommenen Baues aller Geschwulstformen, die ausser den Epithel- und Bindestanzgeschwülsten noch nach der pathologisch-anatomischen Einteilung in Frage kommen, ein Urteil erlauben darf, lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit folgendes sagen.

Im allgemeinen sind es nicht verschiedene Parasitenarten, welche die verschiedenen Geschwultformen verursachen, sondern der Kampf des von den Parasiten betroffenen, unter sich verschiedenartigen Gewebes macht, wie ich schon des öfteren bemerkt habe, den Bau der zu untersuchenden Geschwulst in gleicher Weise aus, wie dieser Kampf auch auf die Entwicklung, das Wachstum und die verschiedenen Form- und Grössenveränderungen der Parasiten von besonderem Einfluss ist. Daher glaube ich auch nach meinen Untersuchungen, dass eine grosse Anzahl Geschwülste, die abseits von den Epithel- und Bindestanzgeschwülsten nach der heutigen pathologisch-anatomischen Einteilung als Gruppen für sich betrachtet werden, von ein oder derselben oder vielleicht zwei sehr ähnlichen Arten der Gattung *Histosporidium* hervorgerufen werden, sei es, dass es sich um Geschwülste des Muskel- und Nervensystems (Myome, Neurome, Gliome), die ja von vielen auch zu den eigentlichen Bindestanzgeschwülsten gerechnet werden, handelt, sei es, dass die „so genannten Cystengeschwülste“ oder „unechten Mischgeschwülste“ in Frage kommen, sei es, dass schliesslich die „echten Mischgeschwülste“ (die „teratoiden“ Tumoren) ätiologisch besprochen werden sollen. Denn werden einerseits die Myome, Neurome, Gliome mit grösster Wahr-

scheinlichkeit von derselben Histosporidienart wie die Epithelgeschwülste nach dieser Ansicht hervorgerufen, so zeigt auch der Bau der Cystengeschwülste, dass sie in gleicher Weise dieselbe Histosporidiumspezies zur Ursache haben.

Was die „unechten“ Mischgeschwülste betrifft, so wird wohl auch hier nur diese eine Spezies der Histosporidien in Betracht kommen; freilich wird infolge der mannigfaltigen und schnellen Entwicklungsformen dieser einen Art der Gattung Histosporidium, die den Organismus befallen haben, der interessante Bau einer Mischgeschwulst der Niere, der Vagina u. a. nicht allein hervorgerufen; vielmehr bedingt die Beteiligung aller in der Niere, Vagina u. a. vorkommenden Gewebs-elemente am Kampfe gegen die Parasiten mit diesen Geschwulstbau.

Die echten Mischgeschwülste („teratoiden“ Geschwülste) werden jedenfalls hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, meiner Ansicht nach von derselben Histosporidienart hervorgerufen und ist die Verschiedenartigkeit ihres Baues nur abhängig von dem Grade der Entwicklung der Keimblätter, bzw. welches noch nicht entwickelte Gewebe der Parasit befallen hat und in welchem er seinen Aufenthalt nimmt und auch behält. Ebenso scheint für die „Nebennieren-“ und „Choriongeschwülste“ die gleiche Histosporidienart als Erreger in Betracht zu kommen.

Nehme ich also für die grosse Menge dieser Geschwülste nur eine Parasitenart an oder vielleicht zwei sehr ähnliche, die aber auch für ein geübteres Auge kaum unterscheidbar sind, so glaube ich die so verschiedenartigen Gestalts- und Formveränderungen dieser Parasitenart auch in der Bezeichnung ihrer Art zum Ausdruck bringen zu müssen und habe daher diese Art Histosporidium multiforme genannt.

Eine zweite Histosporidienart bietet sich nun in ganz besonders grossen und sehr ins Auge fallenden Formen dar, die sich so sichtbar bei ihrem zahlreichen Auftreten von der soeben besprochenen Parasitenart unterscheiden, dass man sie ohne weiteres als eine neue Parasitenart bezeichnen kann. Dieselbe findet sich vorzugsweise auf den Tafeln VIII—IX und XVIII—XIX dargestellt.

Von besonderem Interesse ist es nun, zu sehen, dass, während

die vorher bestimmte Parasitenart der Gattung *Histosporidium* sehr verschiedenartige Geschwulstformen verursachen kann (Bindesubstanz- oder Epithelgeschwülste) diese von mir aufgestellte zweite Histosporidienart Geschwulstformen hervorruft, welche man im grossen und ganzen in der Pathologie der Geschwülste als ein abgeschlossenes Kapitel der Tumoren besonders in neuerer Zeit aufzufassen geneigt ist. Die angeblichen Lymph- und Blutgefässgeschwülste („Haemangioendotheliome“, „Peritheliome“, „Lymphangioendotheliome“ und „Angiome“) sind es nämlich, welche diese zweite Parasitenart der Histosporidien zur Ursache haben. Dass diese angeblichen Blut- und Lymphgefässgeschwülste tatsächlich gar keine Blut- und Lymphgefässgeschwülste (nach der bisherigen Auffassung) sind, und dass man auch hier, wie bei den Drüsengeschwülsten grosse mächtige Parasitenformen, die im Kampfe mit dem Gewebe von den Gewebszellen und den Gewebszellkernen umgeben werden in irrthümlicher Weise als „Blut-“ und „Lymphgefässe“ angesehen hat, werde ich noch bei der Besprechung des Baues der Geschwülste erörtern; an dieser Stelle soll nur festgestellt werden, dass gerade diese, bisher sehr auffälligen Geschwulstformen von einer zweiten Parasitenart hervorgerufen werden.

Was die Benennung dieser zweiten Art der Gattung *Histosporidium* betrifft, so gibt ja das äussere Aussehen solcher angeblichen Gefässgeschwülste zugleich einen Anhalt hierfür; denn die Parasiten in diesen Geschwülsten pflegen sich durch die günstige Ernährung in der vielfach unmittelbaren Nähe von Gefässen mit einer äusserst dichten protoplasmatischen Masse anzufüllen, die bald heller bald dunkler erscheinend, nun im Verein mit den, in direkter Umgebung vorhandenen Blutgefässen den betreffenden Geschwulstformen ein farbiges und meist bedrohliches Aussehen verleiht. Ich habe daher für diese zweite Histosporidienart den Namen *Histosporidium atrox* gewählt.

Eine dritte Histosporidienart konnte ferner von mir in einigen Tumoren gefunden werden und zwar in solchen, die man als angebliche „Psammome“ und „Cholesteatome“ bezeichnet hat. Auch die sogenannten „Cylindrome“ scheinen dieser dritten Parasitenart ihren Bau zu verdanken (vgl. Tafel XXII—XXIII Fig. 4). Wird auch

die Entwicklung dieser dritten Parasitenart, auf welche ich noch zu sprechen komme, wie bei allen Geschwülsten durch das Gewebe, in welchem sie parasitieren, sehr beeinflusst, so scheint mir die Entwicklung dieser Art der Gattung *Histosporidium* doch noch erheblich von den beiden ersten aufgestellten Histosporidienarten abzuweichen; auch hierauf komme ich noch bei Besprechung der Entwicklung der Parasiten zurück. Die etwas abweichende Entwicklungsart dieser Parasiten von den anderen gab mir nun hier wiederum einen Anhalt für ihre Bezeichnung; denn da eine Anzahl dieser sporozoären Individuen sich in ihrer Entwicklung möglichst darauf beschränken, fortgesetzt eine grosse Menge kleiner Keime in sich hervorzubringen, so glaubte ich diese dritte Histosporidienart als *Histosporidium germinans* benennen zu dürfen.

Während daher wohl sämtliche Geschwulstformen, so verschiedenartige Namen man auch für sie infolge ihres differenten Baues in der Pathologie eingeführt hat, durch diese drei von mir aufgestellten Parasitenarten hervorgerufen werden, schien mir jedoch zuerst eine Geschwulstform noch eine Art für sich in Anspruch zu nehmen und zwar die melanotischen Geschwülste. Ich habe nämlich in melanotischen Geschwülsten zwar hauptsächlich solche Formen angetroffen, die der zweiten Art unserer Parasiten anzugehören scheinen, welche die angeblichen Gefässgeschwülste verursachen; aber dennoch schienen mir viele im Melanosarcomen beobachteten Parasiten (vgl. Tafel XX—XXI Fig. 10a) in einigen Phasen ihrer Entwicklung eine noch abweichende Stellung von der sonst von mir beobachteten zweiten Parasitenart einzunehmen. Ich werde dieselbe bei der Besprechung des Melanosarcomen schildern. Ich glaubte daher zuerst berechtigt zu sein, die Erreger der melanotischen Geschwülste als eine weitere Art für sich abgezweigt von den Histosporidienformen der eigentlichen Gefässgeschwülste betrachten zu müssen. Ja ich hatte bereits die Bezeichnung dieser neuen Art der Gattung *Histosporidium* als Erreger der Melanosarcome im Kopfe, als ich bei einer Metastase eines Melanosarcoms bemerkte, dass die in letzterem sich vorfindende parasitären Organismen wieder genau dieselbe Entwicklung zur Schau trugen, wie sie für *Histosporidium atrox* charakteristisch ist, dass also

die zuerst etwas abweichende Entwicklung dieser Histosporidien-spezies nur eine scheinbare ist, bedingt und verursacht hauptsächlich durch die in der Nähe befindlichen Gefässe. Weitere Forschungen erwiesen dies evident, so dass die Geschwulstform des Melanosarcomen keine besondere Parasitenart für sich in Anspruch nimmt.

Ich unterscheide also bei der Gattung Histosporidium drei Arten und zwar:

1. Histosporidium multiforme,
2. Histosporidium atrox,
3. Histosporidium germinans.

Histosporidium multiforme verursacht die weitaus grösste Mehrzahl aller Geschwülste („Epithel-, Binde-substanz-, Misch-, Cysten-geschwülste, Teratome“ u. a.)

Histosporidium atrox verursacht die sogenannten „Gefäss-geschwülste“ und die „Melanosarcome.“

Histosporidium germinans verursacht die sogenannten „Psammone“, „Cholesteatome“ und die „Cylindrome“.

Wie schon aus dieser Aufstellung von drei Arten der Gattung Histosporidium, als Erreger der echten Geschwülste, ersichtlich ist, wird sich nun auch die Einteilung der Geschwülste nach diesen verschiedenen Arten ihrer Erreger richten müssen.

Bevor ich auf diese Einteilung der Geschwülste im Zusammenhang mit der Besprechung ihres Baues eingehe, wollen wir uns nunmehr ausführlich der Entwicklung der Histosporidien zuwenden.

6. Entwicklung der Histosporidien.

Um ein möglichst klares Bild von der gesamten Entwicklung aller Histosporidien zu geben, ist es notwendig, dass ich eine Sonderung bei der Schilderung der Entwicklung dieser interessanten Parasiten vornehme, da bei der Mannigfaltigkeit aller Entwicklungsformen leicht eine unklare Vorstellung von den Histosporidien überhaupt hervorgerufen werden kann.

Jede der beiden ersten, soeben aufgestellten Parasitenarten stellt nämlich an sich zwei durchaus verschiedene Entwicklungsformen dar,

die ich als zwei Haupttypen in ihrer Entwicklung bezeichnen möchte. Und es ist von besonderem Interesse, zu sehen, dass das Überwiegen des einen oder des anderen Haupttypus bei diesen beiden Parasitenarten auch sie von einander unschwer zu unterscheiden gestattet. Die jedesmaligen Entwicklungsphasen dieser beiden Haupttypen zeigen wiederum unter sich sehr verschiedenartige Zellformen, sodass es erforderlich ist, stets diese zwei, von einander in der Entwicklung besonders unterschiedlichen Hauptformen der Erreger der Geschwülste auseinander zu halten. Es muss diese von mir aufgestellte Art und Weise der Unterscheidung der Entwicklung unserer Parasiten um so schärfer hervorgehoben und betont werden, als, wie ich schon bemerkt habe, und was ja von vornherein bei der Verschiedenartigkeit der zahlreich auftretenden Geschwulstformen auch natürlich erscheint, gerade die so erhebliche Abweichung der Entwicklungsformen der drei Histosporidienarten die Verschiedenartigkeit der einzelnen Tumoren mit bedingt, sei es, dass es sich um „Hautkrebse“ handelt, sei es, dass es sich um eine „gutartige Drüsen-
geschwulst“ handelt, sei es, dass die Aufklärung über die so bösartigen Formen der „Melanosarcome“ gegeben werden muss; immer ist vor allem die Entwicklung der Parasiten, d. h. die verschiedenen Formen, unter denen sie auftreten können, dasjenige Moment, welches nicht nur die Entstehung, sondern auch das Gewebe der Geschwulst in jeder Phase seines Baues, seines Wachstums und seiner mehr oder minder furchtbaren Wirkung mit bedingt und erklärt.

Um also diese gesamte Entwicklung möglichst übersichtlich darzustellen, ist zuvörderst erforderlich, dass wir eine genaue Kenntnis über die beiden, von einander so verschiedenartigen Hauptformen bei den beiden ersten bzw. allen drei Parasitenarten besitzen. Denn bedingen einerseits diese beiden Haupttypen der Entwicklung der Histosporidien die verschiedene Art ihres Vorkommens, so trägt gerade die Varietät derselben wohl mit die Schuld daran, dass die rein histologische Aufklärung dieses so umfassenden Gebietes der Geschwülste, sowie es sich tatsächlich darstellt, sich zu einer so schwierigen gestaltet hat, die Schuld daran ferner, dass, wie ich schon hervor-

gehoben habe und wie ich noch beweisen werde, unsere gesamten bisherigen Auffassungen über das Gewebe der Geschwülste durchaus unrichtige sind. Und wenn mich auch bereits bei meinen ersten Untersuchungen diese oder jene einzelnen Entwicklungsformen der Parasiten über den Bau und über das Wachstum dieser oder jener einzelnen Geschwülste aufzuklären imstande waren, so hat mir doch erst die Vollständigkeit der Darstellung der gesamten Entwicklung der Histosporidien, die bei der Verschiedenartigkeit derselben besonders schwierig und nur auf Grund der sorgfältigsten Studien und zahlreicher einwandsfreier Präparate zu geben möglich war, auch ein vollständig übersichtliches Bild über den Bau und das Wachstum aller echten Geschwülste gewährt.

Bevor ich diese beiden Haupttypen der Histosporidien an einer Art (*Histosporidium multiforme*) beschreibe, dürfte es angebracht sein, noch ihre Grössenunterschiede und äusseren Formveränderungen kurz zu skizzieren, sowie die Art ihres Wachstums zu veranschaulichen.

a) Äussere Formveränderungen

(verschiedene Grösse, äussere Gestaltsveränderungen).

Wenn ich vorher den Bau der Histosporidien in ihrer einfachen und (nach der Infektion des Gewebes durch die Sporozoiten) wohl bei allen Geschwülsten zuerst auftretenden Form beschrieben habe, so tritt wohl — ich muss das aus allen meinen Untersuchungen schliessen — sehr schnell eine Formveränderung des Parasiten im Gewebe ein, die abhängig ist von zwei Faktoren:

1. von seiner Entwicklung, die, wie ich noch zeigen werde, sehr verschieden sein kann,
2. von dem Gewebe bzw. der Gewebsart, in welches der Parasit eingedrungen ist.

Da nun diese Grössen- und Gestaltsveränderungen der Parasiten, wie ja bereits die ersten Tafeln zeigen, ausserordentlich verschiedene sein können, so will ich mich bemühen, zuerst die hauptsächlich sich darbietenden Zellformationen zu schildern, und werde dann später im Anschluss an diese einzelnen Schilderungen (bei

der Beschreibung der Entstehung der Geschwülste) hervorheben, in welchen Geweben bzw. welchen Geschwülsten die jedesmal sich darbietenden Zellformationen angetroffen werden.

Unter allen Protozoen, die wir heute als Parasiten des tierischen Körpers im allgemeinen wie auch speziell des Gewebes kennen, ist es bisher eigentlich nur in den seltensten Fällen gelungen, das Eindringen eines einzelligen tierischen Organismus in eine Metazoenzelle zu verfolgen und festzustellen. Selbst bei den Hämosporidien, deren frei umherschwimmende Wirtszellen (rote Blutkörperchen in dem Blutserum) diese Beobachtung vielleicht hätte erleichtern können, ist dieselbe bisher wohl noch nicht gelungen. Nur bei den grossen Gregarinen und Coccidienzellen, die im freien Darm-lumen sich aufhalten, hat ein solches Eindringen in eine Darm-epithelzelle verschiedentlich, wenn auch nicht verfolgt, so doch durch eine Reihe von geeigneten Schnittpräparaten beobachtet werden können. Das Eindringen und die Verfolgung eines Sporozoiten d. h. eines aus einer Sporencyste (vgl. später unter „Sporenbildung“) ausschlüpfenden und ausgeschlüpften Keimes in eine Gewebszelle im allgemeinen ist jedoch meiner Kenntnis nach bisher noch nie beobachtet worden.

Würde nun der Beobachtung des Eindringens eines einzelligen tierischen Organismus in eine Metazoenzelle fast immer ein glücklicher Zufall zugrundeliegen, so müsste auch dieser Zufall bei den im eigentlichen Gewebe bereits vorkommenden Protozoen im allgemeinen fortfallen, da wir die Zellen, welche wir für Parasiten in dem Gewebe des tierischen Körpers halten, stets im Gewebe selbst antreffen. Denn der Aufenthalt der eigentlichen Gewebeparasiten bleibt für unser Auge stets auf das Gewebe selbst beschränkt.

Nun könnte man freilich imstande sein, wenn man von einer sehr grossen Anzahl experimentell (mit den Erregern der Geschwülste, d. h. den Sporozoiten) erzeugter Geschwülste — wenigstens würde dieser theoretischen Überlegung nichts im Wege stehen — sofort nach ihrer Erzeugung eine grosse Masse Präparate anfertigt, vielleicht hier und da einen Sporozoiten in seiner, den Körper zuerst befallenden Form bei eifrigstem Suchen anzutreffen.

Ich habe selbst, wie ich später mitteilen werde, durch Infektions-

versuche echte Geschwülste erzeugen können. Ja, ich habe bereits diese Infektionsversuche soweit auszudehnen vermocht, dass ich etwa 14 Tage nach einer Injektion mit den Erregern der Geschwülste den kleinen, erscheinenden Tumor exzidierte und Schnitte anfertigte. Aber es ist mir bisher noch nie gelungen, die Histosporidien in ihrer ersten, das Gewebe befallenden Form (in der Form der Sporozoiten) wirklich beobachten zu können. Ob das jemals irgend einem all' derjenigen zahlreichen Nachuntersucher, die mir ja nun erstehen dürften, im Laufe der nächsten Jahre gelingen wird, ist eine Frage, die ich hier offen lassen muss. Meine persönliche Ansicht einer Beantwortung dieser Frage würde sich dahin neigen, dass es bei grösster Ausbildung der Technik nur äusserst selten gelingen könnte, die Histosporidien in ihrer ersten und das Gewebe befallenden, ursprünglichsten Form im Gewebe selbst nachzuweisen. Denn es ist doch sicher, dass der Körper bzw. dasjenige Gewebe, in das ein solcher Parasit eingedrungen ist, sofort, wie wir das ja auch wissen, eine Reaktion gegenüber der Invasion dieses Parasiten vornimmt, eine Reaktion, die den Parasiten zwingt, aus seiner Sporozoitenform schnell in eine andere und zwar, wie ich glaube, in diejenige überzugehen, welche ich als den eigentlichen Bau des Erregers der Geschwülste beschrieben habe. Die Grösse dieser kleinen, als eigentlichen Bau der Parasiten beschriebenen Formen, wie sie auf der Tafel II—III in Fig. 1—7 sich darbieten, ist durchschnittlich annähernd eine gleiche (nicht viel kleiner und nicht viel grösser) als die Kerne der Gewebszellen. Die aus einer direkten Teilung hervorgegangenen Sporozoenzellen zeigen naturgemäss einen etwas kleineren Bau als die Mutterzelle (Tafel II—III Fig. 2). Sind aus einer ursprünglichen Mutterzelle durch direkte Teilung vier Tochterzellen entstanden, so ist natürlich das Verhältnis der Formen der vier kleinen Tochterzellen zu der Mutterzelle entsprechend geringer, als wenn nur zwei Tochterindividuen entstanden waren. Im allgemeinen ist jedoch, wie ich schon sagte, an diesen kleineren Formen nur ein durchweg geringer Unterschied in der Grösse bemerkbar.

Diese kleinen Parasitenformen beginnen nun zu wachsen und sich durch Volumzunahme ihres Zelleibes zu vergrössern. Beim

Wachsen dieser jungen Parasitenformen scheint sich der Leib gleichmässig auszudehnen; nur verhält sich das Wachsen des Kerns nicht gleichmässig zu der Vergrösserung der ganzen Form. Denn gewöhnlich bleibt bei einem Zunehmen des Umfanges des Parasitenleibes der Kernpunkt in seiner ursprünglichen Kleinheit bestehen; nur in bestimmten Zellen können wir eine so riesenhafte Volumzunahme des Kernpunktes finden, dass wir oft beim Anschauen der Präparate zunächst nur eine Membran des Parasiten und diesen grossen Kern erblicken. Wie ich noch später zeigen werde, wird diese Volumzunahme des Kernpunktes bei dem Wachsen der Parasiten wohl immer durch seine Fortpflanzung bedingt. Bei dem Heranwachsen der ersten kleinen Formen dieser jungen Parasiten findet auch, ohne dass ein besonderer Grund vorzuliegen scheint, oft eine Verdickung der Zellmembran und eine deutliche Zunahme des protoplasmatischen Bestandteils der Zelle statt; man kann daher bei der gleichen Färbung in diesen grösseren Parasitenformen das Plasma so anschaulich abgebildet erhalten (wie ich sie auf Tafel II—III in Fig. 17 u. 18 dargestellt habe), dass selbst dem ungeübten Mikroskopiker die tierische, selbständige Beschaffenheit eines so dargestellten Parasiten sofort ins Auge fallen müsste, zumal auch bei der Volumzunahme des Kerns sich dieser leichter tingieren lässt.

Wenn wir nun diese grösseren Formen der Parasiten mit den kleineren, zu Anfang der Tafel II—III dargestellten, z. B. vergleichen, so wird man kaum zunächst glauben wollen, dass diese Parasiten genau ein und dieselben wären. Dieser Glaube wird noch mehr erschüttert, wenn wir die grossen, völlig ausgewachsenen Parasiten betrachten, die ich zum Schlusse der Tafel II—III in Fig. 24—26 und auf Tafel IV—V in Fig. 27—28 dargestellt habe. Aber auch diese können noch in ihrer Grösse bei weiterem Anwachsen der Histosporidien bedeutend übertroffen werden, ganz abgesehen davon, dass der Parasit auch Cystenformen bildet. An diesen, so verschiedenen Grössenformen des Parasiten lag nun, wie ich schon bemerkte, die ganze Erkenntnis seiner Entwicklung, die ganze Erkenntnis seines so verschiedenen Baues und auch die Erkenntnis — was ja für uns das wichtigste ist — der verschiedenen Geschwulstformen. Denn wenn

man die kleinen, zu Anfang der Tafel II—III veranschaulichten Parasitenformen, falls sie nicht dargestellt sind, nicht vermissen würde, und wenn sie bei ihrem Fehlen das histologische Bild in keiner Weise oder nur sehr wenig verändern, so musste durch die Nichtdarstellung dieser grossen Parasitenformen bzw. dadurch, dass die grossen Parasitenformen infolge unrichtiger Darstellung der Präparate gar nicht sichtbar gemacht und vorhanden waren, das ganze histologische Bild der Geschwülste, in denen solche Parasitenformen ja stets die Hauptrolle spielen, nicht nur nicht verändert, sondern in durchaus unrichtiger Weise aufgefasst werden. —

Zu diesen so ausserordentlich verschiedenen Grössenformen der Parasiten treten nun noch zweierlei besondere Grössenformen, einmal die Grösse der Cystenformen und zweitens die durch das Zusammenfliessen mehrerer solcher grossen Parasiten entstehenden Riesenformen. Auf Tafel IV—V in Fig. 30—35 habe ich in der untersten Reihe solche grossen Cystenformen dargestellt, die in einem Dauerpräparat — es ist das von Interesse — dicht bei der auf derselben Tafel dargestellten Abbildung (Fig. 13) gelegen sind. Aber auch diese von mir bezeichneten Cystenformen können eine durchaus variable Grösse haben; denn auch kleine Parasitenzellen können bereits in solche Cysten übergehen (dieselbe Tafel IV—V Fig. 31). Was noch schliesslich die vorher genannten Riesenformen betrifft, eine Bezeichnung, die ja auch den schon beschriebenen grossen Parasitenzellen an sich infolge ihrer ausserordentlichen Grösse gegeben werden kann, so glaube ich, dass dieselben teilweise durch ein Zusammenfliessen und eine Vereinigung verschiedener grosser Histosporidien entstehen, in gleicher Weise wie auch eine Abschnürung einzelner Individuen, wie ich noch zeigen werde, erfolgt (letztere freilich geschieht viel häufiger). Dieses Zusammenfliessen ist jedoch nur bedingt durch das umgebende Gewebe, z. B. wenn mehrere Parasitenschläuche durch das umgebende Bindegewebe oder grosse Ansammlungen Gewebszellkerne gezwungen werden, sich nach einer bestimmten Richtung hin zu bewegen, wodurch dann ihre Vereinigung hervorgerufen wird.

Eine so variable Reihe aller Grössenunterschiede nun die Er-

reger der Geschwülste zeigen, so sind ihre äusseren Gestaltsveränderungen mit der kurzen Beschreibung dieser Grössenunterschiede in keiner Weise erschöpft.

Vielmehr zeigen auch die äusserlichen Formen der Parasiten, wenn möglich, eine noch auffallendere und mannigfaltigere Verschiedenartigkeit, als ihre Grössenunterschiede. Ich habe bei der Darstellung der Aufeinanderfolge der kleinsten, kleineren, mittelgrossen und grossen Parasiten bis zu den riesengrossen Parasitenschläuchen und Cysten mich bemüht, zugleich auch diese so verschiedenartigen äusseren Formveränderungen des Parasiten mit zur Anschauung zu bringen.

Die Parasiten vermögen nämlich nach allen Seiten Fortsätze auszusenden, die kleinerer und grösserer Natur sein können, ein spitzes oder kolbenartiges Aussehen zur Schau tragen und fadenförmig oder in der ganzen Breite der Parasitenzelle selbst verlaufen.

Wenn man alle, durch die lebhafte Veränderung der Parasiten im Gewebe hervorgerufenen, äusserlichen, so verschieden gestalteten Zellformen versucht, von einem möglichst einheitlichen Gesichtspunkte zu betrachten, so drängt sich trotz der so mannigfaltigen, bald hier und da, auf jener oder dieser Seite der Parasitenzellen in Erscheinung tretenden Ausläufer und Fortsätze doch die Ansicht auf, dass der Parasit, sei es in seiner kleineren, sei es in seiner grösseren, sei es in seiner riesenhaften Gestalt immer wieder bestrebt ist, sich nach einer Seite hin, wenn ich mich so ausdrücken darf, einzubiegen. Er sucht förmlich, so vielseitige Bewegungen er auch ausführt und so sehr es ihm auch möglich ist, von allen Seiten seines Umfanges aus Fortsätze und Ausläufer auszusenden und grössere und kleinere Gestaltsveränderungen vorzunehmen, immer wieder an einer Seite sich besonders einzuknicken, was man wohl am besten mit dem Vergleiche eines leicht gekrümmten Fingers zur Anschauung bringt. Denn diese Einknickung ist in den aller seltensten Fällen eine scharfe winklige, sondern verläuft fast immer im Bogen und ist wellenförmig. Als ich meine Studien über die Erreger der Geschwülste in immer vollkommeneren und durch die zunehmende Kunst der Technik (infolge der jahrelangen ausschliesslichen

Anfertigung von Präparaten) vollendeteren Präparaten immer noch genauer und sorgfältiger anstellen konnte, und immer mehr in das Leben und die Wirkung dieser so ausserordentlich interessanten Parasiten eindrang, bemerkte ich auch, dass an dieser eingeknickten bzw. sich einbiegenden Stelle des Parasitenleibes die Zellmembran — wenigstens bei manchen Parasiten — in ihrer Fortsetzung sich unterbrechen kann und nach dem Innern der Protoplasmasubstanz allmählich zu verlaufen scheint. Diese Beobachtung, die ich besonders auf Tafel VIII—IX in Fig. 35, 40 u. a., dargestellt habe, führte auch zu einer weiteren Kenntnis der äusseren Formen unserer Parasiten. Ich bemerkte nämlich, dass die Zellmembran in ihrem Verlauf derartig unterbrochen wird, dass der dem einbiegenden Ende gegenüberliegende Teil der Zellemembran sich gleichfalls nach innen zukehrt und gleichfalls in den protoplasmatischen Bestandteil der Zelle sich allmählich zu verlieren scheint, und zwar in der Weise, dass eine Kreuzung zwischen beiden Enden der ursprünglichen Zellmembran statthatt. Es sehen also, da ich beim Vergleiche des Fingers bleiben möchte, die beiden Enden dieser Zellmembran genau so aus, wie zwei übereinandergelegte sich kreuzende Finger. Auf diese Weise war auch dem Gedanken Spielraum gegeben, dass der Zellparasit imstande ist, an dieser Seite vielleicht eine selbständige Öffnung vorzunehmen, ein Gedanke, der freilich nach den sorgfältigsten Beobachtungen bei noch so zahlreichen Durchsuchungen vieler Präparate durch kein einziges Bild einen positiven Anhalt gewann. Freilich müssen wir ja hier — ich hebe dies jetzt schon hervor und werde auch immer wieder darauf hinweisen — uns vorstellen, dass die ganze Lebensweise dieses Parasiten, die ja, wie wir gesehen haben, innig mit dem Gewebe verknüpft ist, es mit sich bringt, dass nach Abtrennung des Geschwulstgewebes vom Körper durch das Messer, und wenn sie mit noch so grosser Vorsicht geschieht, und der Untersuchende noch so schnell das betreffende, zu untersuchende Stück in die geeignete Fixationsflüssigkeit bringt, immerhin vielleicht geringere Veränderungen vor sich gehen können, die durch das innige Gebundensein der Parasiten an das Gewebe und durch die Abhängigkeit ihres Lebensdaseins

von dem Gewebe hervorgerufen sein können. Aber so weit Veränderungen auszuschliessen waren, und so weit es irgend möglich war, den natürlichen Erscheinungen Rechnung zu tragen, d. h. die ursprünglichen und natürlich vorkommenden Formen des Parasiten darzustellen, habe ich mein möglichstes getan, was ja auch durch das Ergebnis dieser Forschungen belohnt worden ist. Ich glaube daher, dass ich im allgemeinen die äusseren Formveränderungen des Parasiten im grossen und ganzen in gleicher Weise, wie seine Entwicklungsform in der richtigen und sich tatsächlich im Gewebe abspielenden Weise wiederzugeben imstande bin.

Abgesehen nun von dieser sich stets wiederholenden und stets wiederkehrenden grösseren und kleineren Einbiegung und Einknickung des Parasiten (meist an einer Seite seines Umfanges), sehen wir nun eine grosse Menge anderer äusserer Formveränderungen (vgl. S. 168) entstehen, die einerseits durch die Entwicklung des Parasiten bedingt sind, andererseits aber dadurch, dass das Gewebe durch seinen Kampf mit dem Parasiten ihn von allen Seiten auf verschiedene Weise, wie wir noch kennen lernen werden, einzuschliessen, zu bedrängen, ja direkt anzugreifen sucht, während die Parasiten ihrerseits stets weiter vorzudringen sich bemühen, um bei diesem Kampfe gegen das Gewebe sich stets neue Nahrung zu ihrer Erhaltung und Vermehrung zuzuführen.

b) Wachstum der Histosporidien.

Wenn ich für das Wachstum der Histosporidien eine, wenn auch möglichst kurze, dennoch besonders hervorzuhebende Beschreibung in Anspruch nehme, so geschieht das einmal deswegen, weil ja die Art des Wachstums der Parasiten für ihre Entwicklung von grosser Bedeutung ist; ich unterziehe mich aber auch zweitens und vorzugsweise aus dem Grunde dieser besonderen Aufgabe, weil durch das Wachstum der Parasiten auch das bisher so unerklärliche Wachstum der Geschwülste selbst erklärt und bestimmt wird.

Das ganze Wachstum, sowie die Grössenzunahme der Parasiten wird wie ihre gesamte Entwicklung — ich habe das schon oft her-

vorgehoben — mehr oder minder bestimmt, man könnte fast sagen begrenzt durch das von den Parasiten jedesmal befallene Gewebe. Wenn wir z. B. die noch relativ kräftigen Plattenepithelien eines etwa zwanzigjährigen Menschen, in welche ein Histosporidium eingedrungen ist, nach Entstehung einer kleinen Geschwulst untersuchen, so sehen wir, wie das Fig. 2 auf Tafel XIV—XV veranschaulicht, den Parasiten möglichst dicht von den Zellen bzw. den Zellkernen des Hautgewebes so umschlossen, dass für den Parasiten eine Möglichkeit, an Volumen bedeutend zuzunehmen oder nach dieser oder jener Seite zu wachsen und sich zu vergrössern nur in geringem Grade besteht. Erst wenn die infizierten Individuen älter werden und das Gewebe schwächer, liegt die Möglichkeit eines erheblichen Wachstums der Parasiten vor. In ähnlicher Weise finden wir das bei vielen in jugendlichem Alter auftretenden Geschwülsten. Wir müssen also hieraus schliessen, dass bei relativ kräftigen und jugendlichen Individuen die Wachstumsmöglichkeit der Parasiten durch den Kampf des noch kräftigen Gewebes gegen dieselben eine begrenzte ist, woher ja auch die langsame Zunahme der Geschwülste selbst bei vielen jugendlichen Individuen resultiert.

Eine zweite ausserordentliche Bedeutung bildet das Wachstum der Parasiten (in innigstem Zusammenhang mit ihrer Entwicklung) für die Gutartigkeit und Bösartigkeit einer Geschwulst!

Vermag nämlich die Kraft des sämtliche, parasitäre Einzelindividuen umschliessenden Gewebes ihrem Wachstum einen genügenden Widerstand zu leisten, so können die Histosporidien nicht so an Grösse zunehmen, dass sie das sie umzingelnde Gewebe gänzlich durchbrechen, besonders wenn, wie das ja bei fast allen „gutartigen“ Geschwülsten der Fall ist, noch eine Bindegewebskapsel das Geschwulstgewebe zur Unterstützung bei dem Kampfe gegen die Parasiten gänzlich ein- und von dem benachbarten Gewebe abschliesst (vgl. das bei Besprechung der „Ernährung der Parasiten durch das Fettgewebe“ hierüber Gesagte). Die Parasiten vermögen in solchem Falle bei aller Wachstumsenergie und bei der Möglichkeit einer ausserordentlichen Grössenzunahme nicht, die einschliessende Mauer zu durchbrechen und müssen daher ihr Wachstum wie ihre Entwicklung auf den innerhalb des sie

einschliessenden Gewebes bestehenden Raum beschränken. Ist nun nach Abschluss der Geschwulst selbst durch eine Bindegewebetskapsel dasjenige Gewebe, in welchem sich die Histosporidien aufhalten, „weich“ bzw. in seiner Verteidigung schwach (im Gegensatz zu Plattenepithelien z. B.), so können die Parasiten innerhalb dieser Bindegewebetskapsel ein ganz ausserordentliches Wachstum erfahren, sich bei ihrer Vermehrung auch erheblich vergrössern, ohne die Schranken des umgebenden Bindegewebes durch ihr Wachstum zu durchbrechen. Je geringer der Widerstand bzw. der Kampf des betreffenden, von der Bindegewebetskapsel umgebenen Gewebes, in dem sie sich aufhalten, gegen sie ist, desto mehr wachsen sie auch bei ihrer Vermehrung, so dass wir sehen, dass Fettgeschwülste z. B. eine so riesenhafte Grösse erreichen können. Andererseits findet auch diese Volumenzunahme der Parasiten vielfach erst bei allmählichem Schwächerwerden des Gewebes mit zunehmendem Alter der infizierten Menschen statt, so dass auch meist nur allmählich ein solches, riesenhaftes Anwachsen der Geschwulst statthat, ohne dass dieselbe bösartig wird, d. h. ohne dass der Parasit trotz seiner Wachstumsenergie imstande ist, das ganze, ihn in allen Einzelindividuen einschliessende Gewebe bzw. die Bindegewebetskapsel zu überwinden; denn jede Geschwulst bleibt stets so lange gutartig, als es dem Gewebe gelingt, die Parasiten vollständig von einer Invasion in anderes Gewebe abzuschliessen und abzuhalten, was in den meisten Fällen nur das Bindegewebe vermag. Wir sehen daher auch in vielen Fällen von sogenannten Adenomen bösartige Geschwülste entstehen (Adenocarcinome), da das überall weiche Drüsengewebe den nach allen Seiten hin sich schnell vermehrenden Parasiten die Möglichkeit durch ihr Wachstum vorzudringen gewährt, sobald nicht noch zeitig eine Bindegewebetskapsel gebildet werden kann. Dass auch die Ernährung des Parasiten, die er bei seinem steten Kampf gegen das Gewebe in den befallenen Gewebsarten findet, hierbei eine Rolle spielt, habe ich schon bei Besprechung der Ernährung der Parasiten im Gewebe erörtert. — Besitzen nun diejenigen Wirte, die von den Parasiten befallen worden sind, von vornherein in dem zuerst infizierten Gewebe nicht mehr diejenige Kraft, die notwendig ist, um das Wachs-

tum und die Entwicklung derselben in gewissen Schranken zu halten, und lässt der schnell vordringende und erheblich anwachsende Parasit dem im Alter geschwächten Gewebe zu einem völligen Abschluss nicht mehr die genügende Zeit, so steht dem Vordringen und Wachstum der Parasiten von vornherein nichts im Wege, wodurch die Geschwulst sogleich einen „bösartigen“ Charakter erhält.

Was nun das Wachstum der Parasiten an sich betrifft, so kann dasselbe ein ganz ausserordentliches sein. Wenn man die einzelnen grossen Parasitenzellen sieht, so wie ich sie auf Tafel IV—V dargestellt habe und wenn man ihre Riesenformen in Betracht zieht, so wie sie auf Tafel XVIII—XIX veranschaulicht sind, so dürfte man sich fernerhin wohl ebensowenig über die ausserordentliche Grösse wundern, die Geschwülste überhaupt erreichen können, wie über die Gefährlichkeit dieser tierischen selbständigen Riesenzellen, die naturgemäss infolge ihre Ernährung bei einem solch' riesenhaften Wachstum ihren Wirten zum grössten Verderben gereichen.

Die Parasiten können nun durch Volumenzunahme des ganzen Zelleibes oder nur eines Teiles desselben wachsen. Sie vermögen an jeder beliebigen Stelle ihres Zelleibes kleinere oder grössere Ausläufer zu bilden, in welche sie aber vielfach nicht den übrigen Zelleib nachziehen, sondern welche nach allmählicher Vermehrung des Protoplasmas die Grössenzunahme verursachen, zumal dann, wenn durch diese Ausläufer osmotisch Ernährungssäfte dem Zellkörper zugeführt werden. Diese Ausläufer und Fortsätze sind jedoch nicht etwa, wie bei den Amöben, durch die Zellmembran hindurchtretende protoplasmatische Fortsätze (vgl. einige auf Tafel I durch Fig. 1 und 4 dargestellte freie Amöben); die Histosporidien wölben vielmehr ihren ganzen Zelleib mit der Zellmembran an dieser oder jener Stelle ihres Zellkörpers in grösserem oder kleinerem Umfange in feineren oder gröberen Bogen, zuweilen auch in spitz zulaufenden Gliedern aus, wie ich das auf den Tafeln II—V veranschaulicht habe. Man darf daher eigentlich nicht im allgemeinen von Fortsätzen und Ausläufern sprechen, um nicht die irrthümlichen Vorstellungen von Fortsätzen und Ausläufern, wie wir sie bei Amöben kennen, hervorzurufen. Nur in einer bestimmten, noch bei der Fort-

pflanzung der Histosporidien näher zu besprechenden Entwicklungsform vermögen sie protoplasmatische Bestandteile durch die Zellmembran hindurch zu strecken (vgl. Tafel VIII—IX). Aber auch diese nach Amöbenart. ausgestreckten Fortsätze zeigen vielfach noch, dass sie mit der Zellmembran im Zusammenhang bleiben, z. B. bei Fig. 38 und 39 auf Tafel VIII—IX oder aber, dass die bei dieser Entwicklungsform sich von neuem bildende äussere Zellmembran den sichtbar werdenden Fortsatz des Parasiten ausserhalb seiner eigentlichen Zellmembran noch umgibt.

Welche mannigfaltigen Bilder alle diese wachsenden Parasitenzellen gewähren können, zeigt die Darstellung der Entwicklung der Parasiten auf den verschiedenen Tafeln besser, als jede weitere Beschreibung. Wellenförmige Gestaltsveränderungen kann das Auge hier ebenso finden, wie nach Korkzieherart gewundene Parasitenformen. Durch scharfe Ausstülpungen entstandene Halbkreisfiguren bieten ein ebenso grosses Interesse dar, wie völlig kreisrunde oder ovale tierische Zellorganismen. Doch werden wir immer wieder, wie ich das schon bei den äusseren Gestaltsveränderungen der Parasiten besprach, sehr zahlreich diejenigen Formen finden, welche die mit einem mehr oder minder gebogenen Finger vergleichbare Einknickung des Zelleibes zur Schau tragen.

Welche Gestaltsveränderungen aber der Parasit auch immer bei seinem Wachstum vornimmt, welche mannigfache Formen er bei seinem Vordringen im Gewebe zu Tage treten lässt, immer kann dieses Wachstum der Histosporidien nur in der Weise stattfinden, dass der Zelleib der Parasiten selbst aus sich heraus sein Wachstum und somit das Wachstum der Geschwulst bedingt. So selbstverständlich diese Bemerkung an sich ist, so habe ich sie deswegen hier gemacht, weil gerade das Wachstum der Parasiten uns das Wachstum der Geschwülste selbst erklärt (vgl. Wachstum der Geschwülste).

Glaube ich nun, die bei der Vergrösserung des Parasiten entstehenden mannigfachen Veränderungen seiner äusseren Zellformen genügend bei der Darstellung seiner verschiedenen Entwicklungsphasen berücksichtigt zu haben, so schliesst sich jedoch bei dieser Betrachtung noch eine auffällige und ein besonderes Interesse dar-

bietende Beobachtung derjenigen Wachstumsform der Histosporidien an, welche die bisherigen, so grossen Irrtümer in der histologischen Auffassung besonders der Drüsengeschwülste zum grössten Teil verursacht haben. Bei der Möglichkeit nämlich, nach allen Seiten hin zu wachsen und sich auszudehnen, zeigt der Parasit doch eine Vorliebe, in der Form von Schläuchen zu wachsen. Ja selbst Ausstülpungen oder Ausbuchtungen an den verschiedensten Stellen seines Zelleibes vermögen diese Eigenschaft, möglichst die Gestalt von Schläuchen anzunehmen, nicht bei seinem fortgesetzten Wachstum erheblich zu beeinflussen; wir sehen vielmehr viele dieser Schlauchformen an dieser oder jener Stelle sich ausbuchten, an jener wieder sich einziehen, wodurch z. B. die Bilder von regenwurmartig sich schlängelnden Parasitenschläuchen hervorgerufen werden.

Und gerade diese Formen der Parasitenschläuche sind es gewesen, welche in ihrem Kampf mit dem Gewebe (ebenso wie die kleinen Parasitenzellen) von Zellen und besonders Zellkernen umgeben, — unrichtig dargestellt, — die Veranlassung gegeben haben, sie für normale oder pathologisch veränderte Drüsenschläuche zu halten, wodurch z. B. der Glaube entstanden ist, dass ein in der Brustdrüse entstehender Krebs eine pathologische Vermehrung der „Drüsen“ des normalen Gewebes sei! — Fig. 1 auf Tafel XX—XXI veranschaulicht dieses Wachstum der Parasiten in solchen Schlauchformen wohl am besten und zeigt zugleich auch den Kampf der andringenden und in die Parasiten selbst eindringenden Kerne. Die bei diesem Kampf zwischen Gewebszellkernen und Parasitenschläuchen entstehenden Bilder, welche den steten Zweck des Gewebes, die wachsenden Parasiten zu vernichten, darstellen, hielt man für wuchernde Drüsen, in gleicher Weise wie man kreisrunde Histosporidien, die von Gewebszellkernen bekämpft werden, einfach als wuchernde Gefässe angesprochen hat! —

Da ja noch alle diese irrümlich aufgefassten histologischen Vorgänge bei dem Bau der Geschwülste besprochen werden, so bleibt hier nur noch das Wachstum der Parasiten in derjenigen Weise zur Erörterung übrig, wie es das Wachstum der Geschwülste selbst hervorruft.

Es ist nun ohne weiteres klar, dass diejenigen Geschwülste, in denen die Histosporidien gänzlich von dem Nachbargewebe durch eine Bindegewebskapsel abgeschlossen sind, ihr Wachstum in gleicher Weise wie ihre Entwicklung überhaupt auf das Gewebe, das sie ursprünglich befallen haben, beschränken müssen, d. h. dass sie nur innerhalb des durch das Bindegewebe abgekapselten Gewebes sich vergrössern können. Dieses Wachstum der Parasiten in einem solchen, abgeschlossenen Gewebe kann im Zusammenhang mit ihrer Entwicklung ein ganz ausserordentliches sein; ja es kann ein so erhebliches sein, dass einzelne Gewebsteile von den Parasiten fast vollständig zum Schwund gebracht wird, so dass man bei manchen Gewebsschnitten, (die in der von mir angegebenen Weise fixiert sind), von noch abgekapselten Mammatumoren von Hündinnen z. B. alle möglichen Parasitenformen in ihrer Entwicklung sieht, zwar von dem Gewebe selbst jedoch fast nur eine Anzahl Kerne, die in verzweifelterm Kampfe immer noch von neuem in die wachsenden und sich vermehrenden Parasiten von allen Seiten einzudringen suchen. (Vgl. Fig. 1, Tafel XX—XXI.)

Es findet daher durch ein solches stetes, oft riesenhaftes Wachstum der Parasiten auch eine erhebliche Grössenzunahme der Geschwulst selbst statt, ohne dass das Nachbargewebe von den Parasiten befallen wird. Vielmehr erfolgt dieses Wachstum der Geschwulst ganz aus sich heraus und zwar je nach der Lage der einzelnen anwachsenden und sich vermehrenden Parasitenindividuen entweder aus dem Inneren der „Geschwulst“ oder mehr aus dem der abschliessenden Bindegewebskapsel zunächst gelegenen Teile. Im allgemeinen wachsen die peripheren Teile einer Geschwulst (auch einer abgekapselten Geschwulst), und selten die zentralen Teile; denn die Parasiten haben doch stets das Bestreben, nach der Peripherie hin zu wachsen und sich fortzubewegen, da der zentrale Teil des Gewebes, in dem sie sich befinden, bald infolge ihrer Vermehrung nicht mehr die genügenden Nahrungsstoffe für sie enthalten dürfte.

Kommt nun zu diesem Wachstum der Parasiten innerhalb des abgekapselten Gewebes hinzu, dass das Gewebe imstande ist, bei seinem Kampf gegen die Parasiten mit der Wachstumsenergie letzterer

stets gleichen Schritt zu halten, d. h. vermögen die Gewebszellen (bzw. die Kerne derselben) fast alle anwachsenden Einzelindividuen völlig zu umschliessen, so entstehen solch' riesenhafte Geschwülste, wie wir sie z. B. bei Myomen und besonders auch bei den Fettgeschwülsten kennen. Bei letzteren sehen wir auch, was ich schon bei der „Ernährung der Parasiten durch das Fettgewebe“ besprochen habe, dass in dem sich vermehrenden und die Parasiten umgebenden Fettgewebe letztere eine so genügende Nahrung finden, dass auch bei erheblicher Alterszunahme des Wirtes ein Durchbruch in ein benachbartes Gewebe meist nicht statthat.

Dieses Wachstum der Geschwülste wird stets nur hervorgerufen durch die wachsenden Parasiten, während an der tatsächlichen Grössenzunahme der Geschwülste selbst zur Hälfte die wachsenden und sich vermehrenden Parasiten, zur anderen Hälfte die im Kampfe gegen die Parasiten sich vermehrenden Gewebszellen (Gewebszellkerne u. a.) beteiligt sind.

Diese Tatsache trifft nicht nur für die „gutartigen“ Geschwülste, d. h. für die innerhalb einer abgekapselten Geschwulst sich vermehrenden und wachsenden Parasiten zu, sondern auch für die „bösartigen“ Geschwülste.

Unter „bösartigen Geschwülsten“ verstehe ich solche Geschwülste in denen die Parasiten ziel- und schrankenlos wachsen und sich vermehren können, ohne dass irgend eine Gewebsart imstande ist, diesem Vordringen Einhalt zu tun (vergl. vorher).

Unter welchen Umständen, auf Grund welcher Bedingungen dieses schrankenlose und für den Wirt so verderbenbringende Wachstum der Parasiten eintritt, wird noch bei dem Bau und dem Wachstum der Geschwülste selbst besprochen werden. Hier wollen wir uns nur vergegenwärtigen, wie ein solches Wachstum der Parasiten selbst in das Nachbargewebe hinein vor sich geht.

Ich habe schon vorher erwähnt, dass der Parasit durch alle möglichen Ausbuchtungen seines Körpers (Ausläufer, Fortsätze), die nach und nach mit Plasmamasse sich anfüllen, eine Grössenzunahme erfährt, die eine ganz ausserordentliche sein kann. Ich habe erwähnt, dass die Histosporidien hierbei in den häufigsten

Fällen die Neigung zur Schau tragen, diese Ausbuchtungen so vorzunehmen, dass sie allmählich eine mehr oder minder schlauchförmige Gestalt annehmen. Diese Schlauchform wird wohl auch deswegen von dem Parasiten bei der ihm zustehenden Möglichkeit, die verschiedensten Gestaltsveränderungen annehmen zu können, bevorzugt, weil er einerseits imstande ist, in dieser Gestalt möglichst schnell vorwärts zu wachsen und seinen Feinden, d. h. den Gewebszellen und Gewebszellkernen in einer solchen Körperform den Kampf und den Angriff möglichst zu erschweren, und andererseits, weil er durch oft schlängelnde Bewegungen seiner gänzlichen Umzingelung und Abschliessung besonders durch die Gewebszellkerne am besten vorzubeugen vermag.

Denjenigen Parasiten, die also im Gewebe, schon um sich immer neue und „frische“ Nahrung zu verschaffen, nach allen Richtungen hin vorzudringen versuchen, sei es durch Eigenbewegungen des Zelleibes (vgl. vorher), sei es durch allgemeine Grössenzunahme und Wachstum, sucht sich nun, wie ich das bereits mehrfach ausgeführt habe, bei weiterem Vordringen das Gewebe teils künstlich durch eine sich bildende Bindegewebskapsel oder durch einen Leucocytenwall (letzterer erweist sich meist als ohnmächtig diesen gefährlichen tierischen Organismen gegenüber), zum Teil aber durch die natürliche Schranke einer neuen noch kräftigen Gewebsart entgegenzustellen. Wo eine kräftige und die „Geschwulst“ abkapselnde Bindegewebsmasse vorhanden ist, bleibt das Wachstum der Histosporidien stets auf den innerhalb der Bindegewebskapsel befindlichen Raum beschränkt. Wo sich jedoch eine neue, noch kräftige Gewebsart dem Wachstum und Vordringen der Parasiten entgegenstellt, suchen dieselben einer solchen noch kräftigen Gewebsart zunächst möglichst aus dem Wege zu gehen und nur in die schwächeren Gewebe vorzudringen. Aber dennoch vermögen sie in alle Gewebsarten vorzudringen; sie wachsen in elastische Häute ebenso hinein, wie in die Gefässwände, so dass ein eigentlicher und absolut sicherer Widerstand in dem Wirtstier für sie nicht existiert.

Wird z. B. ein solcher schlauchförmiger Parasit von dem Gewebe, in dem er sich befindet, im Kampf hart bedrängt, so sucht

er durch das Auswachsen seines Schlauches nach dieser oder jener Seite oder dadurch, dass an dieser oder jener Stelle des Zelleibes neue schlauchförmige Ausbuchtungen entstehen (in letzterem Falle zeigen sich gabelartige und verzweigte Bilder des Parasiten); vorzudringen, um dem Angriffe der Gewebszellkerne und dem Eindringen derselben in seinen Körper zu entgehen. Hierbei kommt dem Parasiten der Umstand zu Hilfe, dass er imstande ist, solche ausgebuchteten, beim Wachstum sich bildende junge Formen seines Zelleibes einfach abzuschneiden, so dass dann durch Abschnürung des wachsenden und „sprossenden“ Körpers neue Parasiten entstehen, die bei der Richtung ihres Wachstums und ihres „Sprossens“ immer möglichst frisches Gewebe wählen, das ihnen die beste Nahrungszufuhr liefert. Sie werden sich also bemühen, wo ihnen nicht ein besonderer Widerstand (Bindegewebskapsel) sich entgegenstellt, immer von neuem in gesundes Gewebe vorzudringen.

Diese schlauchförmigen, wachsenden Parasiten können ebenso, wie ihre „sprossenden“ seitlichen Ausbuchtungen grösser und kleiner, dicker und dünner sein, je nach dem Widerstande des Gewebes. In „Drüsengeschwülsten“, den Geschwülsten einer Brustdrüse z. B., in welchen sich diese Parasiten befinden, können die Histosporidien zu ausserordentlich mächtigen und grossen Formen anwachsen, da ein weiches Drüsengewebe ihnen nicht einen solchen Widerstand entgegenstellt, wie Plattenepithelien z. B., oder das Bindegewebsgewebe oder auch das Gewebe in sogenannten ausgewachsenen Geschwülsten, d. h. in solchen, in denen das Gewebe bereits mit allen ihm zur Verfügung stehenden Mitteln den Kampf mit dem Parasiten führt und denselben von allen Seiten einzuschliessen und zu bedrängen sucht. In letzteren werden daher die Parasitenformen kleiner bzw. dünner sein, so dass man bei ihrem Wachstum dann nicht mehr die Riesenformen erblickt, sondern vielfach nur zarte Schläuche, die, noch ohne Plasma, einen homogenen, wachsartigen Eindruck hervorrufen.

Kann man nun bei vielen Krebsen, z. B. „Drüsenkrebsen“, ohne weiteres das Wachsen und Vordringen der Parasiten, das auf eine so geschilderte Weise vor sich geht, beobachten — die angeblich „vordringenden“, „sich vermehrenden“ und „wuchernden

Drüsen“ in solchen Geschwülsten sind nichts als diese Parasitenschläuche, die in ständigem Kampfe mit dem Gewebe von Gewebszellkernen umgeben werden —, so sieht man andererseits bei einer Anzahl bösartiger Geschwülste, besonders bei vielen Sarkomen nicht ohne weiteres diese, man könnte fast sagen, zarten Histosporidienformen, da das kräftige und widerstandsfähige Binde-substanzgewebe vielfach eine erhebliche Grössenzunahme der Parasiten nicht gestattet.

Während man daher bei Krebsgeschwülsten, besonders bei sogenannten Drüsenkrebsen, in sehr grosse Irrtümer verfallen ist, indem man grosse mächtige Parasitenschläuche, die von den Zellkernen des Gewebes zur Abwehr und im Kampfe umgeben sind, für normale oder pathologisch veränderte Drüsen gehalten hat, sind bei Sarkomen Irrtümer nach dieser Richtung hin weniger vorgekommen. Denn bei den Binde-substanzgeschwülsten hat man die Parasiten in solchen, dünnen und zarten Formen, wenn sie nicht dargestellt waren, vielfach überhaupt nicht gesehen, was bei der Grösse derselben in Krebsgeschwülsten auch bei aller Unkenntnis unmöglich war, so dass die vorher erwähnten grossen Irrtümer gezeitigt und bis heute beibehalten worden sind.

Was das Wachstum der Histosporidien speziell in den Binde-substanzgeschwülsten betrifft, so ist man jedoch auch hier wieder in andere, nicht minder erhebliche und noch zu besprechende Irrtümer verfallen.

Das Wachstum der einzelnen Parasitenformen bzw. der Parasiten in ihren einzelnen Entwicklungsstadien noch näher zu beschreiben, dürfte wohl kaum nötig sein, da einerseits die Tafeln II—V und VIII—IX dasselbe wohl genügend und besser, als viele Worte, veranschaulichen, andererseits jeder Forscher bei der Nachprüfung so viele, verschiedene Wachstumsmöglichkeiten d. h. Gestaltsveränderungen vorfinden wird, dass bei der Mannigfaltigkeit derselben es kaum möglich sein dürfte, ein erschöpfendes Bild hierüber zu geben.

Zum Schluss dieses Abschnittes über das Wachstum der Parasiten sei noch die Frage aufgeworfen, ob jeder Parasit immer und unter allen Umständen zu wachsen und sich auszudehnen vermag? Ein Blick auf Fig. 49 und 50 der Tafel VIII—IX und auf

Fig. 35 und 36 der Tafel X—XI zeigt, dass der einzelne Parasit vollständig so vom Gewebe bzw. von den Gewebszellkernen umgeben und abgeschlossen sein kann, dass seine Wachstumsmöglichkeit aufhört. Aber auch in diesem Falle geht er meist nicht zugrunde, selbst wenn die Gewebszellkerne bereits in ihn von allen Seiten eingedrungen sind. Denn seine Entwicklung gibt ihm in solchen Fällen das Mittel, sich trotz eines solchen gänzlichen Abschlusses von Seiten des Gewebes in seiner Art zu erhalten, indem in seinem Innern junge, sehr kleine Parasitenformen gebildet werden, die zunächst mehr Widerstand im Kampf gegen das Gewebe besitzen, und die wieder zu neuen grossen Parasitenformen anwachsen können, sobald das Gewebe durch diesen fortgesetzten Kampf weiter geschwächt ist. (Vergl. Entwicklung der Histosporidien, Tafel VI—VII.)

c) Die eigentliche Entwicklung der Histosporidien
im Gewebe.

Wir wissen, dass die Sporozoen deswegen eine unter allen tierischen Organismen abgeschlossene Klasse bilden, weil ihre sämtlichen Vertreter die Eigenschaft besitzen, Sporen zu bilden, welche nur der Vermittlung der Infektion dienen, und welche zugleich den eigentlichen Modus der Infektion darstellen. Diese Sporenbildung der Sporozoen geht bei einzelnen Parasiten auf sehr verschiedene Weise vor sich, indem sie sich nicht nur in der Aussenwelt an durchaus verschiedenen Stellen vollziehen kann, sondern sogar an alle möglichen und verschiedenartigen Bedingungen geknüpft ist. Immer und in allen Fällen ist aber die Bildung der Sporen dasjenige Moment, das als Infektionsquelle für die ganze Klasse der Sporozoen jedem einzelnen Vertreter derselben sowohl ein besonderes Charakteristikum gibt, als ihm auch die grösste und wichtigste Bedeutung infolge der von seiner Seite drohenden Gefahr für Menschen und Tiere verleiht.

Wenn ich jedoch trotz dieser Bedeutung der Art und Weise der Sporenbildung der Sporozoen im allgemeinen diese Form der Entwicklung der Histosporidien erst zum Schluss der gesamten Entwicklung der Histosporidien bespreche, und wenn ich die Entwicklung

dieser Sporozoen, sowie sie sich in ihren eigentlichen Wirtstieren (Menschen und Säugetieren) nach erfolgter Infektion durch die Sporen abspielt, an erster Stelle hier erörtere, so sind für diese Art der Darstellung der Entwicklung unserer Parasiten mehrere Faktoren für mich massgebend gewesen. Einmal wollte ich möglichst getreu den Wegen, die ich selbst eingeschlagen habe, und die ich einschlagen musste, um die gesamten Rätsel in diesen schwierigen Fragen zu lösen, auch bei der schriftlichen Darstellung und Aufklärung folgen. Sodann schien mir gerade das genaue Einhalten dieses Weges bei der Darstellung so vieler neuer Tatsachen infolge und auf Grund der niemals sprunghaft, sondern stets natürlich und sich geradezu von selbst ergebenden Schlussfolgerungen und Resultate meiner Forschungen auch für den Leser und Nachprüfenden am leichtesten verständlich; und schliesslich siegte bei der Art der Mitteilungen über die Entwicklung dieser Parasiten auch der ärztliche und medizinische Forscher in mir über den Zoologen, da mir gerade die Geschwülste selbst, ihr Bau, ihr Wachstum und ihre verderbenbringende Ausbreitung im Körper für die medizinische Wissenschaft als solche als das Wichtigste erschien, — eine Ansicht, die ich wohl auch bei den Lesern dieses Werkes, das ja in erster Linie der Förderung der medizinischen Wissenschaft dienen soll, voraussetzen darf.

Wir werden also die Art der Sporenbildung der Histosporidien, obgleich sie — besonders auch in praktischer Beziehung — das Wesentliche bei der Entwicklung der Histosporidien, wie bei allen Sporozoen ist, erst zum Schluss der gesamten Entwicklung dieser einzelligen Feinde der Menschen und Säugetiere betrachten und wenden uns daher zunächst der Entwicklung dieser Parasiten nach erfolgter Infektion zu, d. h. der Entwicklung, wie sie sich im Gewebe der Menschen und Säugetiere abspielt, und durch welche die „Autoinfektion“ des Wirtes hervorgerufen wird.

Bei der Schilderung dieser eigentlichen Entwicklung der Histosporidien im Gewebe wird es die erste Aufgabe des Folgenden sein, zu zeigen, dass sich bei der Entwicklung dieser so interessanten Parasitengruppe, wie ich schon hervorgehoben habe, zweierlei

Hauptformen, wenn ich mich so ausdrücken darf, im Gewebe bilden, die, von den gleichen kleinen Parasitenzellen abstammend, dennoch ein differentes Aussehen zur Schau tragen.

Diese beiden Typen in den Entwicklungsformen der Gattung *Histosporidium*, so wie sie sich in allen von mir aufgestellten Arten finden, wobei, wie ich schon erwähnte, der eine oder der andere Typus überwiegt, werde ich nur an einer *Histosporidienart* ausführlich veranschaulichen, da die Schilderung der Entwicklungsformen der anderen *Histosporidienarten* sich im Anschluss hieran leicht und verständlich erklären lässt. —

Wenn ich die gesamte Entwicklung dieser neuen Sporozoengattung in einen oberflächlichen Vergleich stelle mit allen uns bisher bekannten Entwicklungskreisen der Sporozoen, so würde ich wohl das Urteil abgeben müssen, dass die *Histosporidien* nur eine geringe Übereinstimmung mit unseren bisherigen Anschauungen über die Entwicklung und Fortpflanzung der Sporozoen zeigen. Wenn wir uns aber eingehender mit denjenigen Sporozoen beschäftigen, die im Gewebe parasitieren, und wenn wir genauer die Formen und die Art ihrer Entwicklung ins Auge fassen, so wird sich in zahlreichen Punkten eine fast erstaunliche Übereinstimmung ergeben, eine Übereinstimmung, die um so mehr Interesse auch für den Protozoenforscher bieten muss, als gerade der genaueste und eingehendste Verfolg der Entwicklung dieser Sporozoengattung mir manche, wertvollen Aufklärungen über bisher nicht sichere Formen auch von anderen Sporozoen und über bisher noch ungewisse Vorgänge in der Entwicklung derselben gegeben hat, — wobei sich verschiedene Irrtümer herausgestellt haben, und manche durchaus bisher in der Sporozoenforschung noch rätselhafte Punkte klar zutage getreten sind!

Um nur ein, wenn auch wichtiges Beispiel hierfür zunächst anzugeben, so habe ich beweisen können, dass die Kerne der einfachsten Protozoenformen verschieden sind von den Kernen der Gewebszellen (vgl. I. Teil des Werkes: Bau des Kernes); ich habe ferner zeigen können, dass die einfachen Sporozoenzellen wiederum noch ein besonderes Charakteristikum zur Schau tragen, indem sie niemals eine eigentliche und sichtbar zu machende Kernmembran

besitzen! Diese Tatsache bot sich meinem Auge bei einer Anzahl untersuchter Sporozoen dar, und fand ich sie dann durch Mitteilungen über bereits bekannte Sporozoen, die genau und sorgfältig dargestellt waren, bestätigt, obgleich auffallenderweise dieser wichtigen Erscheinung in dem Bau und der Beschaffenheit des Kernes, nämlich dem Fehlen einer Kernmembran bei den Sporozoen noch nirgends irgend eine Bedeutung beigemessen war, so dass man die im Gewebe sich findenden Sporozoenzellen durchaus unrichtig dargestellt und erklärt hat.

Wenn man nämlich nicht sehr sorgfältig Präparate von Geweben anfertigt, in denen Sporozoen vorkommen (z. B. Myxosporidien, Mikrosporidien u. a.), so erhält man natürlich auch unrichtige Bilder dieser Parasiten; ohne auf die verschiedenen Täuschungen hier eingehen zu wollen, möchte ich nur diejenigen hervorheben, die auch für die Entwicklung unserer Parasiten von Bedeutung sein dürften; denn ohne die notwendige Sorgfalt der Fixation, der Einbettung und der Färbung sieht man die sich im Gewebe vorfindenden Sporozoen besonders in ihrem Protoplasma entweder gar nicht oder nur sehr unvollkommen dargestellt. Nehmen wir nun einmal an, das Protoplasma, wie es in kleinen Sporozoenzellen meist vorhanden ist, wäre nicht vorhanden, oder richtiger gesagt, in dem betreffenden Präparate nicht dargestellt, so bestände der tierische Parasit nur aus einem Punkte (Kernpunkt), einer diesen Kernpunkt umgebenden sehr grossen Zone und der diese grosse Zone einschliessenden Membran. Diese grosse Zone um den Kernpunkt existiert in Wirklichkeit gar nicht, da sie noch das Protoplasma bei richtiger Darstellung enthält. In der Annahme, dass auch alle Sporozoen eine Kernmembran besitzen, glaubte man nun — auch Doflein ist in diesen Irrtum verfallen — dass diese Membran, welche die eigentliche Zellmembran darstellt, und die den ganzen Parasiten ja umgibt, nur seine Kernmembran wäre, indem man dann mit etwas Phantasie voraussetzte, dass das Protoplasma des Parasiten mit dem Protoplasma der Wirtszelle in irgend einer Weise verschmolzen ist. Diese Autoren, die in einen solchen Irrtum verfallen sind, haben einerseits ausser acht gelassen, dass alle tierischen Parasiten innerhalb des tieri-

schen Gewebes eine Zellmembran besitzen, die sie von dem Protoplasma der Wirtszellen abschliesst; sie haben zweitens die Tatsache nicht gekannt, dass die tierischen Gewebsparasiten (wie alle Sporozoen) innerhalb des Gewebes im allgemeinen keine Kernmembran besitzen, wie wir sie bei den anderen Klassen der Protozoen kennen. Auf diese Weise warf man Zellmembran und Kernmembran zusammen und richtete eine ausserordentliche Verwirrung an (vgl. „Bau des Histosporidium“ S. 113). Wir haben nun nach meinen vorherigen Beschreibungen (vgl. Bau des Kernes der Sporozoen) gesehen, dass die einfachsten Histosporidien genau denselben Bau besitzen, wie alle Sporozoen, soweit sie in ihren einfachsten Formen im Gewebe vorkommen, und wir sehen somit eine völlige Übereinstimmung in dem Bau gerade der kleinen einfachen Histosporidien mit allen solchen Sporozoen, die im Gewebe vorkommen.

Und in gleicher Weise werden wir nun bei dem genauen Verfolg der Entwicklung dieser furchtbaren Feinde der Menschen und Säugetiere erkennen, dass auch hierbei verschiedene, in wichtigen Punkten aufzuweisende Übereinstimmungen mit bekannten Sporozoen sich zeigen.

Vermehrung der kleinen Histosporidien durch direkte Teilung.

Über den eigentlichen Bau der kleinen Histosporidienformen habe ich bereits ausführlich (S. 111f.) berichtet; ich habe dort, wie auch gelegentlich an anderen Stellen, hervorgehoben, dass der ursprüngliche Bau dieser tierischen einzelligen Parasiten genau charakterisiert und ein konstanter ist. Ohne hier nochmals auf den charakteristischen Kernbau dieser ursprünglich im Gewebe vorkommenden Parasitenformen einzugehen, sei an dieser Stelle nur hervorgehoben, dass gerade bei den mannigfachen und verschiedenen Entwicklungsformen der Histosporidien diese, von mir als die ursprünglichen Histosporidienformen bezeichneten kleinen Parasiten im Laufe der Entwicklung immer wiederkehren, und zwar immer wieder in dem charakteristischen und ausführlich beschriebenen Bau.

Wenn man eine Anzahl solcher kleinen Parasitenzellen in noch

nicht sehr ausgewachsenen „Krebsen“ oder aber in frischen Geschwülsten, deren „Bösartigkeit“ keinem Zweifel (nach unseren bisherigen histologischen Anschauungen) unterliegt, antrifft, so wird man besonders unter denjenigen, die in noch frischem Gewebe sich finden, manche sehen, welche eine direkte Teilung dieser einfachsten kleinen Sporozoenzellen veranschaulichen. Bei eifrigem Forschen und Suchen wird man Gelegenheit haben, in solchen Präparaten, die auf Grund der vorher von mir angegebenen Bedingungen in sorgfältigster Weise hergestellt sind, die Aufeinanderfolge von Zellenbilder zu beobachten, die sich in folgender Weise darstellen. In einigen Parasitenzellen sieht man eine deutliche Einschnürung des Kernpunktes, die denselben in zwei Hälften zu teilen scheint. Das Volumen des Kernpunktes scheint sich in diesem Falle ein wenig vermehrt, jedoch bisher die den Kernpunkt ausmachende Chromatinsubstanz in keiner Weise eine Veränderung erlitten zu haben. Zwischen dem sich in die Länge ziehenden Kern kann man dann wieder an anderen Zellen eine dünne Stelle auftreten sehen, die dem Kern ein mehr eingeschnürtes, als hantelförmiges Aussehen verleiht.

In anderen Gesichtsfeldern kann man ferner eine Einschnürung der Zellmembran beobachten; in noch anderen sieht man zwei Individuen so aneinander gelagert, dass sie einen Teil der Membran, welche an dieser Seite etwas abgeflacht ist, gemeinsam besitzen während zwei andere Zellen auch bereits diesen etwas abgeflachten Teil der Zellmembran in, wenn auch nur mit starker Vergrößerung erkennbarer Weise bereits getrennt erscheinen lassen können. Beide Individuen besitzen dann ungefähr im Zentrum ihrer Zellen je einen Kernpunkt und sehr geringes Protoplasma. Aus jeder oder auch nur einer der beiden Tochterzellen sehen wir auf diese Weise zwei Zellen entstehen, so dass eine Anzahl paariger oder unpaarer Individuen sichtbar werden, die sämtlich dem Aussehen der Mutterzellen (wenn auch in kleinerem Masse) entsprechen (Tafel II—III Fig. 2—7). Derartige kleine, durch Teilung der ursprünglichen Zellparasiten entstandene Individuen zeigen daher denselben Bau, wie die Mutterzellen in verkleinertem Massstabe. Sie haben einen kleinen Kernpunkt, eine Zell-

membran und ein sehr geringes Protoplasma, das von dem Kernpunkt durch eine Zone (Kernsaft) getrennt ist.

Aber nicht nur die kleinsten Parasitenzellen (vgl. Tafel II—III Fig. 2—7), sondern auch grössere Formen vermögen sich durch eine solche direkte Teilung zu vermehren (Tafel II—III Fig. 13). Freilich hat bei den grösseren und ausgewachsenen Parasiten eine andere Art der Entwicklung zu der Erhaltung ihrer Art statt. Bevor wir nun zu dieser weiteren Vermehrungsart der Histosporidien, welche die vorherrschende ist, und welche gegenüber der soeben erwähnten direkten Teilung der Parasitenzellen auch bei weitem im Vordergrund ist, übergehen, erscheint es notwendig, zunächst die Art und Weise des Heranwachsens der Parasiten zu so grossen und riesenhaften Formen zu beschreiben, wie wir sie in den Tumoren hauptsächlich antreffen. Bei dieser Beschreibung werden wir dann die beiden unter sich verschiedenen Hauptformen der Histosporidien (zwei Typen, vgl. vorher) genauer kennen lernen.

Das Heranwachsen des Parasiten zu der ersten Hauptform.

Wenn wir die Parasitenformen in der Aufeinanderfolge, wie ich sie auf Tafel II—III und auf Tafel IV—V dargestellt habe, betrachten, so geben uns diese, nach Dauerpräparaten hergestellten Abbildungen eigentlich eine bessere Schilderung des Heranwachsens und der Grössenzunahme unserer Parasiten zu ihren ersten Hauptformen, als viele Beschreibungen, zumal ich mich bemüht habe, auf diesen ersten Tafeln, die eigentlich nur der Darstellung der Entwicklung der Erreger der Geschwülste dienen, in den aufeinander folgenden Zellen zugleich ihre Grössenzunahme und ihr Wachstum klar zu veranschaulichen.

Werfen wir nämlich einen Blick auf die ersten kleinen Parasitenzellen dieser Tafeln und auf die auf denselben Tafeln zum Schluss veranschaulichten ausserordentlich grossen Formen der Histosporidien, so werden wir zunächst kaum ein zusammenhängendes Bild dieser in Grösse und Form so verschiedenen Parasiten in uns erwecken können. Wenn wir aber geeignete Präparate (besonders von den Mamma-

tumoren, die von Hündinnen genommen sind) besitzen, so werden wir einen derartigen Übergang von Parasitenzelle zu Parasitenzelle finden, dass wir auch die kleinsten Übergänge von jeder Form zur anderen sehen. Wir können in solchen Präparaten beobachten, dass der Zelleib der Parasiten sich möglichst gleichmässig auszudehnen und seinem Umfang nach allen Seiten zu vergrössern bemüht ist.

Diese gleichmässige Zunahme des Zelleibes der Parasiten, die einhergeht mit Lokomotionsveränderungen, welche ihrerseits noch verschiedene und besondere Formveränderungen (bereits vorher beschrieben) bei dieser Volumenzunahme in mannigfachster Weise zur Folge haben, wird nun wesentlich beeinträchtigt durch das Gewebe, in welchem der Parasit sich aufhält; denn die Körperzellen sehen dem Schaden, den diese Feinde ihnen zufügen, nicht gleichgültig zu, sondern suchen sich bis aufs äusserste gegen dieselben zu wehren, was ja auch in vielen Fällen bei noch jugendlichem und kräftigem Gewebe von einem gewissen Erfolg begleitet ist (vgl. Bau der „gutartigen“ Geschwülste).

Bei diesem Kampfe des Gewebes und der Gewebszellen gegen die Parasiten müssen nun letztere in ihrem Wachstum und Grössenzunahme sich stets möglichst dem Gegner anzupassen bzw. seinen Angriffen aus dem Wege zu gehen suchen. Dies geschieht einmal dadurch, dass der Parasit nach derjenigen Seite hin sich vorwärts bewegt, sei es durch das Vorwärtsschieben des ganzen Zelleibes, sei es durch Ausstülpungen und Aussenden von Fortsätzen, nach welcher ihm der geringste Widerstand von dem Gewebe entgegengesetzt wird; und dieser Kampf wird zweitens dadurch dem Gewebe erschwert, dass der Parasit eine möglichst wenig breite Fläche seines Zelleibes den Gewebszellen und den Gewebszellkernen zum Angriffe bietet, während er zugleich in ein neues Gewebe einzudringen und sich immer frische Nahrung zu verschaffen bestrebt ist. Der letzte Grund besonders dürfte es wohl sein, welcher das Heranwachsen der Parasiten zu zahlreichen Schlauchformen veranlasst, da die Parasiten gerade in solchen Schlauchformen am leichtesten vorzudringen vermögen.

Wir sehen also, dass der ursprünglichen Fähigkeit und dem ursprünglichen Bestreben der Histosporidien, sich gleichmässig in dem ganzen Umfange ihres Zelleibes auszudehnen, zu vergrössern und zu wachsen, das Gewebe einen derartigen Widerstand entgegengesetzt, dass die grösseren Formen der Parasiten nur in wenigen Fällen die gleichen sind, wie die kleinen Parasitenzellen, sondern dass sie vielmehr beim Heranwachsen durch den steten Kampf mit dem Gewebe der jedesmaligen Gewebsart anzupassen sich bemühen müssen, wodurch bei den grösseren und grossen Parasitenformen alle möglichen auffallenden, man könnte beinahe sagen, abenteuerlichen Formen zustande kommen. Da, wo den Parasiten der geringste Widerstand entgegengesetzt wird, wird ihr Leibesumfang möglichst gleichmässig beim Wachstum zunehmen (z. B. im Drüsengewebe), im Gegensatz zu denjenigen Geschwülsten, wo ihnen der grösste Widerstand entgegengebracht wird (z. B. in der Haut). Wir finden daher auch im Drüsengewebe — wenigstens bei vielen noch nicht ausgewachsenen Geschwülsten — die grösseren Parasitenzelleiber, in der Breite nicht viel weniger umfangreich als in der Länge, wobei freilich zu bemerken ist, dass durch das Vermögen, Fortsätze und Ausläufer auszustülpen, selten kreisrunde Formen sich antreffen lassen. Bei ausgewachsenem Drüsengewebe und bei allen denjenigen Geschwulstformen, in denen das Gewebe einen sehr energischen Widerstand den Parasiten entgegenzustellen vermag, werden wir mehr oder minder geschlängelte Schlauchformen der heranwachsenden Parasiten antreffen.

Durch diesen Kampf mit dem Gewebe wird jedoch nicht nur die Form und das eigentliche Wesen der heranwachsenden Parasiten bestimmt, sondern auch die beim Wachstum zu erreichende Grösse der Parasiten selbst. Denn es ist wohl ohne weiteres klar, dass in einem weichen Gewebe, z. B. in einem Fett- oder Drüsengewebe, wo die Parasiten bei ihrem Heranwachsen einen relativ geringen Widerstand erfahren, auch die Grössenzunahme und ihr Wachstum viel unbehinderter ist, als da, wo ihnen von vornherein durch das Gewebe ein viel kräftigerer Widerstand entgegengesetzt wird, z. B. in der Haut durch die Plattenepithelien. Wir werden daher in den einzelnen

Geschwülsten auch so erhebliche Grössendifferenzen derselben Parasiten antreffen müssen, wie es tatsächlich der Fall ist. Denn wenn sich in Brustdrüsengeschwülsten (sogenannten „Adenomen“) Parasitenzellen antreffen lassen, die z. B. in ihren riesenhaften Zystenformen nicht nur das ganze mikroskopische Bild beherrschen, sondern auch makroskopisch der Geschwulst ein bestimmtes Aussehen und Konsistenz (Form usw.) zu verleihen vermögen, so lassen andere Geschwülste (z. B. viele Hautgeschwülste) durch die im Verhältnis zu den sonstigen Formen geringe Grösse der Histosporidien, die in ihnen vielfach zu finden sind, erkennen, dass ein besonderes Anwachsen der Parasitenzellen immer nur an einzelnen Stellen in ihnen statthaben kann, und dass von einem ständigen und so erheblichen Wachstum der einzelnen Parasiten in solchen Tumoren kaum gesprochen werden kann.

Von Interesse ist es hierbei, dass die Grössenzunahme und das Heranwachsen dieser Parasiten nicht etwa in einem bestimmten Verhältnis zu der Gefährlichkeit bzw. zu der „Bösartigkeit“ und „Gutartigkeit“ der Geschwülste selbst steht. Vielmehr können wir — und dies ist auffallenderweise sogar das Regelmässige — in „gutartigen“ Geschwülsten, z. B. in „gutartigen“ Adenomen, ganz ausserordentlich grosse Histosporidienformen antreffen, während wiederum andere, sehr bösartige Tumoren nur relativ kleine Sporozoenzellen aufweisen. Worauf diese Erscheinung beruht, wird noch bei dem Bau und dem Wachstum der Geschwülste selbst besprochen worden.

Der Parasit wächst nun nach dem Vorhergesagten in den einzelnen Geschwülsten verschieden, bald sehr schnell, wo ihm das Gewebe dies gestattet, bald sehr langsam, wo ihm sehr kräftiger Widerstand von den Körperzellen entgegengesetzt wird.

Bei diesen, besonders noch in Verbindung mit Entwicklungsvorgängen stehenden, verschiedenen Wachstumserscheinungen der Parasiten spielen auch äussere Reize, die auf sie einwirken, eine nicht unwesentliche Rolle.

Betrachten wir nun die einzelnen Bestandteile der Parasitenzellen, so wie sich dieselben bei dem Heranwachsen der Histosporidien zu

der ersten Hauptform darbieten, so zeigen Protoplasma, Zellmembran und Kern hierbei ein untereinander verschiedenes Verhalten.

a. Protoplasma.

Bei der schnellen Volumenzunahme der Parasitenzelle nimmt das Protoplasma nicht in gleichem Masse an Inhalt zu, wie ihr Umfang; vielmehr finden wir in vielen sehr grossen Parasiten teilweise spärliches Protoplasma, ja teilweise dasselbe so zart granuliert, dass intensive Protoplasmafärbung (Orange G.) kaum eine leichte Tinktion hervorruft (Tafel IV—V Fig. 23—27). Von besonderem Interesse ist, dass eine Anzahl Histosporidienformen, vor allem diejenigen, welche in Schlauchformen wachsen und durch seitliche Knospungen in gabelartigen Verzweigungen sichtbar sind, bei sehr schnellem Vorwärtsdringen ihre Zellen mit dem ursprünglich protoplasmatischen, körnigen Inhalt garnicht gänzlich ausfüllen können, sei es dass ihnen das sie bekämpfende Gewebe des Wirtes nicht die erforderliche Zeit zur genügenden Nahrungsaufnahme gewährt, sei es dass sie selbst durch ein möglichst rasches und immer weiteres Auswachsen ihres Zelleibes dem feindlichen Gewebe am besten zu entkommen und zugleich zu schaden imstande sind. In solchen, schnell vorwärts strebenden Parasitenschläuchen ruft daher der Inhalt derselben bei nicht allzu dünnen Schnitten den Eindruck einer homogenen, wachsartigen Substanz hervor (nicht zu verwechseln mit dem protoplasmatischen Inhalt der später zu beschreibenden zweiten Hauptform der Parasiten!).

Wächst jedoch ein Parasit langsam heran, so pflegt im Gegensatz zu den schnell an Umfang zunehmenden, parasitischen Zellen sein Protoplasma entsprechend sich zu verdichten; es nimmt dann auch mit dieser Verdichtung an Färbbarkeit zu, so dass wir oft ohne weiteres solche auffallenden Zellformen in den richtig gefärbten Präparaten sich abheben sehen.

Die Körnung der protoplasmatischen Substanz ist da, wo sie in diesen ersten Hauptformen bei ihrer Grössenzunahme sichtbar gemacht werden kann, entweder gleichmässig feinkörnig, so wie sie Fig. 17 auf Tafel II—III repräsentiert, oder aber von einer leichtflockigen Beschaffenheit. In letzterem Falle zeigt das feinflockige Plasma keine

vollständige Verdichtung, sondern gewährt den Anblick einer nur sehr locker gefügten Masse. Irgendwelche besondere Substanzen — abgesehen von denjenigen, welche mit der Entwicklung zusammenhängen (vgl. unten) — habe ich im allgemeinen nicht in dem protoplasmatischen Inhalt dieser ersten Hauptform der Parasiten bei ihrem Heranwachsen auftreten sehen. Oft kommt es vor, dass ein Teil der Zelle mit Protoplasma angefüllt ist, der andere nicht, und zwar pflegt dieser wechselnde Inhalt der tierischen Zelle so verteilt zu sein, dass das Zentrum leer und der periphere Zellteil dicht mit Plasma gefüllt erscheint oder umgekehrt; aber auch alle möglichen Stellen des zellulären Organismus können von Plasma vollständig erfüllt oder leer sein (Fig. 25 und 26 Tafel II—III u. a.). Auf die Veränderungen, die das Protoplasma bei den Entwicklungsvorgängen erfährt, komme ich noch zu sprechen. Hier sei nur hervorgehoben, dass niemals Fett in dem Protoplasma der Parasitenzelle auftritt, und dass da, wo die mikroskopischen Bilder das Vorhandensein von Fett in den Histosporidien vortäuschen, dasselbe nicht in, sondern auf oder unter den Parasiten sich befindet, so dass nur durch den hervorleuchtenden Glanz des Fettes (infolge Einwirkung der Osmiumsäure) eine Täuschung hervorgerufen wird. Ich habe eine solche Auflagerung von Fett in Fig. 35 und 36 der Tafel X—XI dargestellt.

β. Zellmembran.

Was die Zellmembran betrifft, so nimmt sie mit dem langsamen Wachstum der Zelle selbst an Stärke und Dicke ihrer Kontour allzu erheblich zunächst nicht ab, obgleich fast stets bei dem Wachstum des Parasiten allmählich seine Zellmembran dünner und zartwandiger wird. Letztere Tatsache ist auch mit der Grund gewesen, weshalb gerade manche kleinen Zellformen im Krebsgewebe schon von zahlreichen Histologen als auffällig angesehen worden sind, während gerade die grösseren und grossen Parasiten, die ja überhaupt erst das Geschwulstgewebe ausmachen, bisher, soweit ich die gesamte Literatur durchforscht habe, noch niemals auch nur als auffällig oder als überhaupt vorhanden betrachtet worden sind, da ja bei nicht sehr schneller Fixation diese zartwandigen Zellmembranen der Parasiten sofort und mit ihnen die Parasiten selbst als solche zugrunde gehen,

während die kleinen Parasitenformen infolge ihrer meist recht dickwandigen und oft doppelt konturierten Zellmembran immerhin noch kurze Zeit in ihrem Zustande bestehen bleiben können.

Hingegen wird die starke Zellmembran bei dem schnellen Wachstum der Parasiten oft so dünn- und zartwandig, dass man Mühe hat, sie selbst nach intensiver Färbung überhaupt bei grossen Formen zu sehen (Tafel VI—VII Fig. 9f.). In solchen Sporozoenzellen erlauben daher oft nur die Fortpflanzungserscheinungen (Veränderungen der Kerne), die im Innern dieser grossen Zellformen auftreten, das sichere Urteil, dass wir es überhaupt mit Parasiten zu tun haben; fehlen dieselben — einwandsfreie Präparate sind bei allen diesen Beschreibungen vorausgesetzt — so kann man nur durch eine sehr genaue Kenntnis der Erreger der Geschwülste und durch vergleichende Beobachtungen in denselben Präparaten diese oder jene Riesenformen für Parasiten mit Sicherheit erklären. Im allgemeinen finden aber bei der überwiegenden Mehrzahl der Histosporidien Fortpflanzungsvorgänge statt, so dass man meist von vornherein selten im Zweifel über ihre wahre Natur ist. Diese Zellmembran, die also im allgemeinen bei der Grössenzunahme und dem Heranwachsen der Parasiten an Stärke abnimmt, oft sogar so erheblich, dass sie nur noch als zarter Streifen sichtbar gemacht werden kann, pflegt jedoch bei denjenigen Parasitenzellen in der Stärke ihrer Kontur möglichst wenig abzunehmen oder sich gar noch zu verdicken, wo lebhaft Fortpflanzungserscheinungen in ihrem Innern vorgehen (vgl. Tafel II—III Fig. 13, 17 u. 18 und Tafel IV—V Fig. 13).

In der Mehrzahl aller dieser Fälle hebt sich das Protoplasma noch in einem feinen Saum bei den verschiedensten Grössenformen der Parasiten von der Zellmembran ab; es ist dies aber nicht regelmässig der Fall; vielmehr habe ich auch zahlreiche Parasitenzellen gefunden, wo kein Zwischenraum zwischen Zellmembran und dem Inhalt der Zellen vorhanden war, ja, eine Anzahl Zellen weisen oft leere Stellen in ihrem Innern auf, während das Protoplasma ganz bis an den Rand der Zelle, d. h. also bis dicht an die Zellmembran gedrängt erscheint.

γ. Kern.

Um nun auf den Kern der Histosporidien bei ihrem Heranwachsen

zu kommen, so zeigt derselbe hierbei ein verschiedenes Verhalten, das meist von der Fortpflanzung der Histosporidien im Gewebe abhängig ist.

In denjenigen heranwachsenden Parasitenzellen, in denen keine Entwicklungsvorgänge zur Erhaltung der Art sich bilden, können wir vielfach nur schwer den oder die Kerne sichtbar machen, da die an sich geringe Affinität ihres Nukleins zu den gewöhnlichen Kernfarbstoffen beim Grösserwerden der Zelle anscheinend noch abnimmt.

Wie schwierig die Darstellung der Kerne von Sporozoen im allgemeinen infolge ihrer geringen Neigung, die üblichen Kernfarbstoffe leicht aufzunehmen, ist, wissen wir ja aus der Geschichte aller Sporozoen, ja, man könnte fast sagen, aller Protozoen. Ich brauche nur an die schwere Färbbarkeit der Kerne der Hämosporidien zu erinnern, deren Darstellung doch erst durch eine richtige Anwendung der Methylenblau-Eosinfärbungsmethode gelang. Und ebenso zeigten mir meine Versuche über die Färbbarkeit der Histosporidien (vgl. Untersuchungsmethoden) die Schwierigkeit der Darstellung auch dieser Sporozoen und ihrer Kerne; denn nur mit Mühe vermag auch ein besonders geschultes Auge die Kerne bei einer grossen Anzahl Individuen zu finden, in denen sich weder irgend ein Teilungszustand des Nukleus oder sonstige Kernveränderungen nachweisen lassen. Vielfach nehmen die Kerne bei solchen ausgewachsenen Individuen nur mit stärkster Tinktion den Farbstoff etwas an, erscheinen aber auch dann noch sehr hell. Es liegt nicht die Unmöglichkeit vor, dass die zarte Beschaffenheit des ganzen Parasiten in bezug auf seine Lebensweise, d. h. sein inniges Gebundensein an das Gewebe (vgl. unten), mit schuld an dieser oft äusserst schwierigen Tinktion der Kerne besonders in ausgewachsenen und sehr grossen Individuen ist, da eine noch so schnelle Fixation nach Trennung des Geschwulstgewebes vom Körper doch die Möglichkeit eines sehr raschen Absterbens bei gerade so grossen Parasitenformen infolge ihrer dünnen Zellmembran zulässt, wodurch dann der Kern seine an sich so geringe Neigung zu Kernfarbstoffen ganz einbüssen würde. Diese Möglichkeit gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man bei denselben Präparaten, in denen man in sehr grossen und ausgewachsenen Parasitenformen nur mit

Mühe Kerne bzw. je einen Kern nachweisen kann, in den kleinen und kleinsten Parasitenzellen die Kerne ohne weiteres gut gefärbt erkennen kann. Letzterer Umstand, dass man nämlich die Kerne der kleinen Histosporidien oft ohne sehr intensive Tinktion deutlich gefärbt erhält, hat wohl auch einige meiner Nachuntersucher nach meinen ersten Publikationen zu der Bemerkung veranlasst, dass sie gar nicht verstanden, weshalb ich gerade so genau diese Färbung angegeben habe und dieselbe möglichst bei der Nachprüfung meiner Befunde einzuhalten wünschte, da sie ja die Kerne (gemeint sind die Kernpunkte der kleinsten Histosporidienformen) auch mit weniger intensiver Färbung und durch viele andere Färbungen gleichfalls erhielten. Ja, man hat mir, wie ich schon früher mitgeteilt habe, einen indirekten Vorwurf daraus gemacht, dass ich eine sofortige Fixation des Geschwulstgewebes zur Erhaltung richtiger Resultate gefordert habe, da es ja auch, wie ich vorher auseinandergesetzt habe, hin und wieder gelingen kann, die kleinen, mit starker (doppelt konturierter) Membran umgebenen Zellformen auch bei nicht sofortiger Fixation im Gewebe hier und da noch zu erhalten und darzustellen. Autoren, die solche Bemerkungen bei der Nachprüfung meiner Arbeiten gemacht haben, kann man gerade nicht die Fähigkeit zusprechen, über das, was ihnen jedesmal gerade mitgeteilt wird, überhaupt hinauszudenken, auch selbst dann nicht, wenn derjenige, dessen Befunde nachgeprüft werden, selbst darauf hinweist, dass mit den angegebenen Befunden erst der erste Schritt in der Lösung der strittigen Frage getan ist, und dass „nur unter den angegebenen Bedingungen es möglich sein wird, weiter zu schreiten“. ¹⁾ Wenn man also auch hier und da die kleinsten Parasitenzellen gefärbt erhält, ohne genau die von mir angegebenen Bedingungen einzuhalten, so wird es doch niemals möglich sein, ohne Befolgung meiner Vorschriften (vgl. S. 103ff.) diese grossen und ausgewachsenen Parasitenformen der Histosporidien richtig darzustellen, die ja eigentlich erst den gesamten Bau und die gesamte Histologie der Geschwülste erhellen und aufklären.

Wenn es also recht schwierig ist, in vielen heranwachsenden

1) Vgl. meine erste Abhandlung: Gewebe und Ursache der Krebsgeschwülste. Aug. Hirschwald 1903, S. 204.

Histosporidienformen die Kerne bei aller Beobachtung der aufgestellten Forderungen über Fixation, Färbung u. a. stets sicher und deutlich zu erhalten, so würde vielleicht die Anwendung der Methylenblau-Eosin-Färbungsmethode imstande sein, uns über diese Schwierigkeit hinwegzuhelfen. Und in der Tat ist mir auch die Anwendung dieser Methode in den Gewebsschnitten zum ersten Male gelungen,¹⁾ was um so wichtiger war, als ich auf diese Weise den rot gefärbten Kernpunkt der kleinen Histosporidien in scharfem Gegensatz zu den **blau** gefärbten Nukleolen der Gewebszellen erhielt, eine Färbungsdifferenz, die ich nach meinen Mitteilungen im ersten Teile dieses Bandes meines Werkes erhalten musste, falls meine Ansicht, dass der in den kleinen Sporozoen sichtbare Kernkörper der eigentliche Kern (Kernpunkt) sei, richtig war. Nun hat aber die Anwendung der Methylenblau-Eosinfärbungsmethode den Nachteil, dass das Gewebe, welches mit diesen Farbstoffen eine richtige Färbung erhalten soll, nicht mit einer säurehaltigen Flüssigkeit fixiert werden darf. Ja, ich fand sogar, dass eigentlich nur eine Fixation mit Alcohol absol. die Möglichkeit einer guten Färbbarkeit dieser Methode gestattet. Der absolute Alkohol bringt aber immer durch seine heftige Einwirkung (plötzliche Entziehung des Wassers) fraglos kleinere oder grössere Veränderungen des Gewebes hervor, die nach meinen Erfahrungen hauptsächlich darin bestehen, dass die Membranen der Zellen lädiert oder zerstört werden. Und wenn, wie schon hervorgehoben, die Membranen der kleinsten Histosporidien oft eine stärkere Kontur haben oder erhalten, die sie befähigt, auch der plötzlichen Einwirkung des absoluten Alkohols leichter stand zu halten, so gehen die grossen Zellparasiten ohne weiteres bei dieser Fixation infolge der zartwandigen Beschaffenheit ihrer Zellmembran zugrunde, so dass für die grossen Parasitenzellen in den Gewebsschnitten die bei Protozoen und besonders Sporozoen zur Färbbarkeit der Kerne sehr geeignete Methode meist versagt. Da es jedoch fast stets gelingt, soweit überhaupt die Möglichkeit einer Färbbarkeit besteht, mit dem von mir eingeschlagenen Wege (vgl.

1) Feinberg: „Über die Anwendung der Romanowskischen (Methylenblau-Eosin-) Färbemethode in den Gewebsschnitten.“ Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 45.

Untersuchungsmethoden) günstige Färbresultate zu erhalten und die Parasiten recht gut und deutlich zur Anschauung zu bringen, und da auch die so gewonnenen Präparate ein stets übersichtliches, klares und der Wirklichkeit am nächsten kommendes Bild geben, so habe ich von jedem weiteren Versuch mit der Methylenblau-Eosinfärbemethode bei meinen Forschungen Abstand genommen und habe mich möglichst auf die Anwendung der Farbstoffe Safranin und Gentianaviolett zur Färbung der Kerne der Histosporidien beschränkt, wenn ich mich auch gelegentlich noch dieses oder jenes Kernfarbstoffes zu Differenzierung u. a. mit bediente. (Auf diese schwierige Färbbarkeit der Kerne der Histosporidien, wie ja der Sporozoen überhaupt, soll noch unten kurz eingegangen werden.) —

Soweit nun die Kerne von heranwachsenden Parasiten durch die Färbung zur Anschauung gebracht werden konnten — in dem Atlas sind naturgemäss nur die gut gefärbten Parasiten dargestellt — zeigen dieselben keine oder wenigstens eine nur äusserst geringe Grössenzunahme ihres Volumens, die in gar keinem Verhältnis zu dem Wachstum der Parasiten selbst steht. Ja, zuweilen sehen wir selbst bei recht grossen Parasiten die Kerne nur in Gestalt eines Korns. Die Lage des Nukleus bei dem heranwachsenden Parasiten ist — man könnte dies als die Regel hinstellen — nicht eine zentrale; vielmehr liegt er mehr nach der einen Seite der Zellmembran zu, und zwar bei denjenigen Parasiten, deren Durchmesser in einer Richtung länger ist als in der anderen, vielfach in der Nähe derjenigen Membranseite, welche dem längeren Durchmesser entspricht. — Der Kernpunkt erscheint nun selbst bei den grössten Exemplaren da, wo keine Fortpflanzungserscheinungen auftreten, und wo er überhaupt sichtbar gemacht werden kann, stets homogen, ohne Struktur, glatt, und in den meisten Fällen gleichmässig nach allen Seiten abgerundet. Irgend eine Unterscheidung mehrerer Substanzen in dem Kern habe ich in seinem Ruhezustande auch bei erheblicher Grösse des Zellleibes nicht wahrnehmen können. Zuweilen macht es den Eindruck, als wenn die ihn ausmachende Substanz bzw. Substanzen äusserst dicht zusammengeballt sind, während er in anderen Zellen wiederum einen so durchsichtigen und hellen Anblick gewährt, dass er über-

haupt keine körperliche Substanz in sich zu enthalten scheint; ob an diesem verschiedenen Aussehen trotz aller angewandten Vorsichtsmassregeln die Technik schuld ist — indem einige Parasiten bei der Operation schneller absterben, als die anderen —, habe ich nicht sicher feststellen können (vgl. vorher); mir scheint jedoch, als wenn bei schnellem Heranwachsen der Parasiten der Kern einen Substanzverlust erleidet, was dann wohl die schwerere Färbbarkeit und sein helles, durchsichtiges Aussehen zur Folge haben könnte. Dieser, wahrscheinlich beim schnellen Heranwachsen des Parasiten eintretende Verlust an Kernsubstanz ist wohl auch die Ursache, dass wir selbst bei sehr grossen Histosporidien meist nur einen Kernpunkt antreffen. Es kommen freilich auch zwei und mehr Kerne in einem Zelleibe vor, ohne dass das Auftreten mehrerer Zellkerne hier auf irgendwelche Entwicklungsvorgänge schliessen lässt. Denn in den heranwachsenden Parasiten, in welchen wir zwei oder mehr Kernpunkte antreffen, finden wir keine Besonderheiten an ihnen; sie haben alle ein glattes, homogenes, vielfach helles Aussehen und sind entweder von derselben Grösse wie die Kernpunkte der kleinsten Parasitenformen, oder sie zeigen insofern einen Grössenunterschied, als ein Kernpunkt um ein ganz geringes grösser erscheint, als der zweite bzw. die anderen. Die Entstehung einer solchen Mehrzahl von Kernen ist, soviel ich beobachtet habe, auf eine einfache Teilung des ursprünglichen Kernpunktes usf. zurückzuführen, ohne dass eine Teilung der Parasitenzelle dem sich teilenden Kerne folgt. Aber auch da, wo zwei oder mehr Kerne vorhanden sind, ist ihre Färbbarkeit eine geringe, ja meist noch geringer als in der Einzahl; freilich gilt dies nur für alle diejenigen heranwachsenden Parasitenzellen, in denen keine Fortpflanzungserscheinungen auftreten, und welche keine Kernveränderungen zur Erhaltung ihrer Art zeigen. Sobald nämlich derartige Veränderungen am Kern auftreten, welche darauf hindeuten, dass eine neue Generation sich bildet, findet eine erhebliche Vermehrung der den Kern ansmachenden Substanz bzw. Substanzen statt, welche eine sehr leichte und schnelle Tinktion solcher Kerne und ihrer Veränderungen möglich macht.

Es gibt uns also die eintretende Fortpflanzung der Histo-

sporidien im Gewebe die beste Gelegenheit, genaue und sorgfältige Kernstudien bei diesen neu gefundenen Gewebsparasiten anzustellen. Denn sobald das Bestreben in dieser grossen Parasitenzelle auftritt, ihre Art zu erhalten, zeigt sich sofort eine Reihe von interessanten Erscheinungen an den Kernen, da gerade an die Kerne, wie ich schon hervorhob, der ganze Modus der eigentlichen Entwicklung dieser Parasiten im Gewebe gebunden ist, und da den Beginn einer jeden, solchen eintretenden Kernveränderung zunächst eine Zunahme der chromatischen Substanz einleitet, die eine intensivere Tinktion und damit ein leichteres und genaueres Erkennen der einzelnen Entwicklungsphasen dieser neuen Sporozoengruppe möglich macht. Da alle diese Veränderungen am Nukleus eine neue Generation und junge Parasiten erzeugen, so wollen wir dieselben in einem eigenen Abschnitte betrachten.

Die Bildung junger Parasiten in den ausgewachsenen Histosporidien.

Wenn wir nun zu dieser wichtigen Frage der Bildung junger Parasiten in den ausgewachsenen Histosporidien kommen, so müssen wir zur Beantwortung derselben zwei Punkte aufstellen, und zwar: a) wie findet die Bildung junger Parasiten statt? b) wann tritt dieselbe auf? Es wäre vielleicht eigentlich richtiger, wenn die Frage nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Erzeugung einer neuen Generation der ersten Frage, in welcher Weise dieselbe vor sich geht, vorangestellt würde; indessen scheint es mir zweckmässiger, dieses wichtige Kapitel bei der Beschreibung in der angegebenen Weise hier zu besprechen.

Was also die Art und Weise der Bildung junger, „neuer“ Parasiten in den „alten“ Sporenzellen betrifft, so ist dieselbe in jeder Phase ihrer Entstehung in innigster Form mit dem Kern der Histosporidien, wie ich das schon am Schluss des vorigen Abschnittes hervorgehoben habe, verknüpft. Indem ich daher die Veränderungen des Kernes eines solchen, parasitären tierischen Individuums, welche derselbe bis zu der Existenz einer neuen jungen Parasitenform durchmacht, hier in der richtigen Aufeinanderfolge schildere, möchte

ich jedoch noch ausdrücklich bemerken, dass ich nicht etwa in dieser Weise sogleich bei den verschiedenen Parasitenformen diese sich aneinander reihenden Bilder der Kernveränderungen beobachten konnte; vielmehr musste ich erst zahlreiche Präparate durchsuchen — auch hierfür lieferten mir gerade wieder die Tumoren der Hunde vortreffliche Präparate — bevor ich zu genauen und einwandsfreien Resultaten in einer so wichtigen Frage gelangt bin.

Wenn wir uns nämlich von einem Tumor, der nicht allzu kurze Zeit besteht, der aber auch nicht ausserordentlich lange am Körper vorhanden ist (besonders zu vermeiden sind solche Teile von Tumoren, deren Degeneration schon makroskopisch sichtbar ist), in der vorher angegebenen Weise Präparate, die zugleich mit nachstehender Färbemethode tingiert sind, anfertigen, so finden wir in ihnen zunächst eine Anzahl rot (mit Safranin) gefärbter, grösserer und kleinerer Körnchen, und zwar besonders in den grossen und ausgewachsenen Histosporidien. Diese Körperchen bzw. Körper haben bis zu einer gewissen Grösse und in einem bestimmten Zustande fast stets eine runde Form und sehen durchaus homogen aus, wie wir dies z. B. auf Tafel II—IV, Fig. 17 (18ff.) erblicken. Zunächst lag bei der Beobachtung dieser kleineren oder grösseren Körperchen, die vielfach wie vollständig runde Kugeln aussehen, die Vermutung, dass wir es hier mit Veränderungen eines oder mehrerer ursprünglicher Kerne zu tun haben, nicht nahe, um so weniger, als ich selbst in solchen, derartige Körperchen enthaltenden Histosporidien noch deutlich als solche zu erkennende Kerne in ihrer ursprünglichen oder veränderten Gestalt sehen konnte. Bald jedoch konnte ich bemerken, dass alle diese in den grossen Histosporidien sichtbar werdenden runden Körperchen und Körper ihre Existenz nur auf den Nukleus zurückführen lassen.

Man kann nämlich schon bei weniger kleinen Parasitenformen (z. B. Tafel II—III, Fig. 6) beobachten, dass, abgesehen von einer direkten, einfachen Teilung des Kernpunktes, die ja einer direkten Teilung des Parasiten selbst vorangeht, eine Abschnürung von Partikelchen des Kernpunktes stattfindet, die sowohl infolge ihrer von dem Kernpunkt selbst unterschiedlichen Grösse, als auch infolge

der Art ihrer Abschnürung nicht als eine direkte Teilung des ursprünglich völlig runden, homogenen Kernes aufgefasst werden kann. Man hat beim Anblick solcher Parasitenzellen den Eindruck, als wenn ihr Kern Knospen treibt, die im Präparate selbst bald nach oben, bald nach unten, bald nach den verschiedenen Seiten sich abzweigend, das eigentliche Bild des Kernes total verändern. Bei dieser Ablösung grösserer oder kleinerer Chromatinbröckel ist jedoch zu beachten, dass sehr selten eine Auflösung des ursprünglichen Kernpunktes statthat, und dass vielmehr noch ein Kernteil zurückbleibt. (Dieser restierende Kernteil der Histosporidien darf nicht etwa in Analogie mit dem bei vielen Sporozoen entstehenden „Restkörper“, z. B. bei der Mikrogametenbildung, gestellt werden; vielmehr ist und bleibt er der eigentliche Nukleus der jedesmaligen Parasitenformen, in welchen eine neue Bildung von Parasiten ohne Sporenbildung durch Umbildung des Kernes vor sich gegangen ist.)

Viel deutlicher und für das mikroskopische Auge in den einzelnen Phasen erkennbarer geht nun diese Bildung einer neuen Generation in den ausgewachsenen und grossen Parasiten vor sich. Durchsucht man ein Präparat, in dem gerade zahlreiche Fortpflanzungen in dieser Art sich zeigen, so treten diese lebhaft (mit Safranin) gefärbten Körperchen derartig in den Vordergrund, dass man meist gar nicht mehr auf das Protoplasma und die Zellmembran dieser sehr grossen Histosporidien achtet, da das schon an sich lebhafteste Interesse durch das Hervortreten dieser sich bildenden kleinen Parasitenformen vollständig für dieselben absorbiert wird.

Das Entstehen dieser, eine neue Generation repräsentierenden Körperchen in den Parasiten wollen wir genauer hier verfolgen.

Während in vielen ausgewachsenen und oft riesenhaften Parasiten, in denen eine Erzeugung junger Parasitenformen nicht stattthat, von einer Grössenzunahme des ursprünglichen kleinen Kernpunktes kaum gesprochen werden kann, während ferner dieser oder diese Kernpunkte (sie sind auch bei manchen Parasiten in der Mehrzahl vorhanden, vgl. vorher) in ihrer ursprünglichen und eigentlichen Form infolge der schwierigen Tinktion kaum sichtbar zu machen sind, so dass ein nicht sehr geübtes Auge in vielen Para-

sitenschläuchen z. B. überhaupt keinen Kern sehen wird, zeigen nun im Gegensatz hierzu die Kerne derjenigen Sporozoenzellen, die eine neue Generation hervorzubringen sich anschickten, sowohl eine erhebliche Grössenzunahme, als auch sehr grosse Affinität zu bestimmten Kernfarbstoffen (Safranin, Gentianaviolett u. a.). Diese Affinität zu Kernfarbstoffen wird bei manchen solcher Körperchen, die aus dem Kern hervorgegangen sind, so gross, dass man sogar von einer lebhaften Begierde, sich möglichst intensiv zu färben, sprechen kann, so dass z. B. ein derartiges mit Gentianaviolett gefärbtes Präparat, das nicht genug entfärbt ist (mit Orange-G.), diese Körperchen blauschwarz erscheinen lässt. Es ist daher auch hier, wie immer bei dem vorliegenden Resultat, eine gute Technik zur Erhaltung einwandsfreier Präparate, in denen man alle diese Tatsachen genau studieren will, erforderlich. Diese in den Kernpunkten der Histosporidien plötzlich entstehende Affinität zu Kernfarbstoffen wird bedingt und geht einher mit einer lebhaften Zunahme der Chromatin- bzw. Nukleinsubstanz und auch mit einer geringen Flüssigkeitsaufnahme des Kerns, die eine gleichmässige Volumzunahme des ganzen Kernes verursacht. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Parasiten hat man daher den Eindruck, als wenn in der Tat der Kernpunkt sich gleichmässig nach allen Seiten hin ausdehnt, so dass dann seine runde Beschaffenheit auch bei relativ erheblicher Grössenzunahme (vgl. Tafel II—III und IV—V) bewahrt bleibt. Nur in wenigen Fällen finden wir diese, aus den Kernen durch Volumzunahme entstehenden Körperchen nicht von vollkommen runder Form. In letzterem Falle ist dieselbe dann oval (vgl. Tafel II—III, Fig. 26); in sehr vereinzelt Fällen an dieser oder jener Stelle abgeplattet.

Wir haben also gesehen, dass sowohl eine Vermehrung der Chromatinsubstanz, als auch eine, wenn auch geringe Flüssigkeitsaufnahme eine Vergrösserung und Zunahme des ursprünglich kleinen Kernpunktes hervorruft. Der ursprünglich kleine runde Kern kann infolgedessen eine erhebliche Grösse erreichen, wie sie uns die Parasiten auf den ersten Tafeln veranschaulichen. Diese Zunahme der chromatischen Substanz muss hierbei wohl eine ausserordentliche sein, da in den aus den Kernpunkten entstehenden Körpern trotz

ihrer Grösse und trotz ihrer Flüssigkeitsaufnahme sich kaum irgendwelche erheblichen Lücken nachweisen lassen, sondern sie fast stets gleichmässig aus der Chromatinsubstanz meist ohne Lücke zusammengesetzt erscheinen. Nur machen sie, bei erheblicher Grösse, einen etwas durchsichtigeren Eindruck; freilich habe ich auch wieder solche grossen Körper in Parasitenzellen auffinden können, welche noch kompakter und dichter die Chromatinsubstanz zu enthalten schienen.

Bei diesem gleichmässigen Zunehmen der kleinen Kernpunkte an den chromatischen Substanzen (gemeint sind die beiden, den Kern ausmachenden chromatischen Substanzen) ist es nun von Bedeutung, zu erfahren, dass zuerst sowohl, als auch bei den weiteren Vorgängen der Umwandlung dieser Körper und der Entstehung junger Individuen aus ihnen noch keine deutlich sichtbare Scheidung irgendwelcher chromatischen Substanzen in derartigen Körpern zu sehen ist, dieselben vielmehr möglichst lange ein homogenes Aussehen zu bewahren trachten. Wir haben hier also ein durchaus differentes Verhalten von anderen Kernvorgängen einzelner Coccidien, z. B. bei der „Schizogenie“. Ohne hier des näheren auf Vergleiche einzugehen, scheint mir jedoch, als wenn sich zum Unterschiede von den zuletzt genannten Sporozoen (Coccidien) gerade manche Gewebszellparasiten (Myxosporidien, Mikrosporidien u. a.) sich ähnlich oder gleich bei der Bildung junger Formen im Gewebe wie die Histo-sporidien zu verhalten scheinen.

Der ursprünglich kleine, runde Kern (Kernpunkt) hat also eine erhebliche Grösse erreicht, die nicht konstant ist, aber ungefähr durch die Abbildungen auf den ersten Tafeln in ihren Grenzen bestimmt wird, so dass wir nunmehr von meist runden, zuweilen auch ovalen Körperchen (Kugeln) sprechen können, die je nach der Intensität der Tinktion bald heller, bald dunkler, fast immer aber in diesem Stadium durchaus homogen und lückenlos, mit einer einheitlichen chromatischen Masse innerhalb der heranwachsenden und herangewachsenen Parasiten angefüllt erscheinen.

Dieses zur Fortpflanzung in demselben Wirt aus dem Kern entstehende Stadium der Bildung neuer Parasitenformen wollen wir das erste Stadium nennen. Nicht immer brauchen die Kerne zu erheb-

licher Grösse heranzuwachsen, um in dieses erste Stadium der Bildung junger Formen einzutreten: noch weniger notwendig ist hierzu, dass die Parasiten selbst zu ausserordentlicher Grösse heranwachsen; stets jedoch pflegt eine Anhäufung von Chromatin im Kernpunkt diesem ersten Stadium der Bildung neuer Parasiten in den Mutterzellen voranzugehen, was ja auch eine viel intensivere und leichtere Tinktion der entstandenen Körperchen zur Folge hat, als sie die ursprünglichen Kernpunkte besitzen.

Das zweite Stadium bei der Bildung junger Parasitenformen in den Histosporidien beginnt mit dem Moment, in welchem diese runden (ovalen) Körperchen an irgend einer Stelle ihrer Oberfläche scheinbar kleine Austreibungen zur Schau tragen, die ebenfalls eine runde Gestalt haben. Am besten erklärt den Beginn dieses zweiten Stadiums Fig. 18 Tafel II—III. Wir sehen hier in dem oberen Abschnitte des Zellparasiten eine solche Kugel, der ein Kügelchen aufzusitzen scheint. Fig. 21 derselben Tafel zeigt dann bereits mehrere solcher Kügelchen. Derartige Bilder gewähren den Eindruck, als wenn die grosse chromatische Kugel kleine chromatische Kügelchen „knospenartig treibt“. Und in der Tat kann man hier auch bei sehr genauem Hinsehen kaum irgendwelche Fäden erblicken, die man nach bekannten Vorgängen bei anderen Sporozoen als Nukleinfäden bezeichnen könnte, die die eigentliche Loslösung kleiner Chromatinbrocken von der Hauptchromatinmasse möglich machen, und mittels welcher sie dann weiter in die verschiedenen Stellen zwischen das Protoplasma der Zelle gelangen können. Dass solche Nukleinfäden bei Umwandlung der Kerne auch bei Histosporidien sich bilden können, und dass gerade sie dann die Rolle der Wanderung und Verteilung der kleinen Chromatinbrocken im Plasma bilden, dafür geben uns die Parasitenbilder Fig. 9a—g auf Tafel XXII—XXIII einen Beweis. Wann diese Nukleinfäden, auf denen gleichsam wie auf einer Schnur die sich ablösenden chromatischen Teilchen entlang „gleiten“, auftreten, wird weiter unten zu besprechen sein.

Man sieht nunmehr eine grosse Anzahl heranwachsender und ausgewachsener Parasitenzellen, in denen sich junge Parasitenformen bilden,

mit einer kleineren oder grösseren Menge solcher Chromatinbrocken angefüllt, die oft einzeln zerstreut in der mit mehr oder weniger Plasma angefüllten Zelle liegen, wobei freilich in der Nähe des ursprünglichen Kernes vielfach die meisten sich befinden. Diese kleinen Chromatinbrocken können rasch an Substanz zunehmen, so dass sie bald die Grösse der eigentlichen „Mutterkugel“ erreichen. In sehr vielen Fällen, besonders da, wo eine rasche Zunahme von Chromatin-substanz der Tochterkügelchen statthat, bleiben sie aneinander zusammengedrängt oder auch ineinander zusammengeschachtelt liegen (Fig. 19 u. 26 Tafel II—III).

Da, wo eine sehr schnelle und erhebliche „Sprossung“ und Bildung solcher Tochterkügelchen in der Mutterkugel stattfinden soll, kann man ein völlig gleichmaschiges Netz in der chromatischen Kugel beobachten (Fig. 29 Tafel II—III), welches dazu dient, von vornherein die Ablösung jedes Chromatinkügelchens fest zu bestimmen, so dass man hier von einer völligen gleichzeitigen Auflösung¹⁾ der Mutterkugel in eine Anzahl Tochterkügelchen sprechen könnte. Ja diese vollständig gleichzeitige Auflösung der chromatischen Mutterkugel²⁾ in Tochterkügelchen kann so ausgeprägt in ersterer erscheinen, dass man bereits die Trennung der beiden, noch zu besprechenden chromatischen Substanzen innerhalb jeder solcher Masche noch vor Abtrennung der Kügelchen beobachten kann, und zwar derartig, dass man genau im Zentrum einer kleinen Masche den sich neu bildenden Kernpunkt und eine zweite chromatische Substanz an die Peripherie gedrängt, bemerken kann. Eine derartige Teilung der beiden chromatischen Substanzen, die im Kern der Histosporidien vorkommt, pflegt sonst gewöhnlich, wie ich das auch auf den ersten Tafeln dargestellt habe, sich erst dann einzustellen, wenn eine vollständige Lösung des jungen, neu sich bildenden parasitären Individuums von der grossen chromatischen Kugel eingetreten ist, und eine Reifung dieser Tochterparasiten stattfindet. Auf diese Weise wird durch das Auftreten zweier chromatischer Substanzen das dritte und letzte Stadium der Umwandlung dieser Körperchen zu jungen, kleinen

1) In solchen Fällen bleibt kein Kernteil als Restkörper (vgl. S. 196.);

2) Multiple Teilung (?)

Histosporidien vorbereitet. Um nun diese beiden, aus einer Substanz entstehenden chromatischen Substanzen richtig zu beurteilen, wollen wir uns etwas eingehender dieser Vermehrung bzw. Veränderung der Chromatinsubstanz zuwenden.

Wir können nämlich bei weiterer Veränderung der jungen Keime feststellen, dass die ursprünglich vollständig einheitlich im Kernpunkte sich darstellende Chromatinsubstanz aus zwei Substanzen besteht. Bieten diese beiden im Kern der Histosporidien bei ihrer Fortpflanzung zutage tretenden Kernsubstanzen zunächst keine besonderen Unterschiede, so ergibt sich doch bei verschiedener Tinktion, dass die eine Substanz eine besonders lebhafte Affinität zu einzelnen Kernfarbstoffen zu besitzen scheint, während die zweite chromatische Substanz sich wiederum leichter von anderen Farbstoffen tingieren lässt. Doch wechseln die Grade der Affinität dieser beiden in dem Kern der Histosporidien vorhandenen chromatischen Substanzen zu den Kernfarbstoffen je nach dem Stadium, das sie bei der Bildung junger Individuen vertreten, derartig, dass ich es vorgezogen habe, hier die jedesmaligen intensiveren Kernfärbungen nicht anzugeben, da sie infolge verschiedener Nuancierungen Irrtümer hervorrufen könnten. Von Safranin werden sie in jedem Falle bei geeigneter Fixation beide intensiv gefärbt, und es ist interessant, dass dieser Farbstoff, der bei den kleinsten wie bei den grossen Parasitenzellen vielfach nur schwach den Kernpunkt zur Anschauung bringt, sehr lebhafte Färbungen bei der Bildung neuer Parasitenformen, d. h. bei der Scheidung der beiden in dem Kernpunkt innig vereinten chromatischen Substanzen hervorruft.

Fragen wir uns nun nach der Art und Beschaffenheit dieser beiden, in dem Kernpunkt der Histosporidien vorkommenden Substanzen, so vermag ich in ebenso bestimmter Form eine negative Ansicht für sie zu vertreten, als ich unsicher bin, dieselben mit genauer Bezeichnung zu benennen. Diese beiden, im Kernpunkt der ruhenden Parasitenzellen völlig verschmolzenen Substanzen sind nämlich niemals — ich kann dies auf Grund vorgenommener Differentialfärbungen auf das bestimmteste behaupten — Substanzarten, wie wir sie in den Nukleolen der Gewebszellkerne antreffen, und

welche E. Zacharias mit dem Namen Plastin bezeichnet hat. Diese Tatsache stimmt mit dem von mir aufgestellten Satz, dass die Protozoen überhaupt keine Nukleolarsubstanz (Plastin) besitzen, und dass das Auftreten einer echten Nukleolarsubstanz (Plastin) erst in dem, im Verhältnis zu den Protozoenzellen höher entwickelten Gewebszellkern zu beobachten ist, völlig überein. Die Ansichten Schau-
dinns, der in den (im Darm von *Lithobius* vorkommenden) Coccidien-
kernen eine solche Plastinsubstanz gefunden zu haben glaubt, dürfte
ebenso sehr jedes Beweises ermangeln, wie die Ansicht R. Hertwigs,
welcher die Behauptung aufgestellt hat, dass eine der im Kern von
Actinosphaerium Eichhorni befindlichen Substanzen eine plastinartige
sein soll. Denn das einzige Mittel, sich hierüber Klarheit zu ver-
schaffen auf Grund bestimmter Differentialfärbungen, die wir genau
kennen, haben beide Autoren nicht angewandt, so dass man gar
nicht versteht, auf Grund welcher Tatsachen eine zweite in dem
Kern der angeführten Protozoen bei der Teilung dieser Kerne nach-
zuweisende Substanz eine „plastinartige“ sein soll!

Wenn ich also feststellen konnte, dass keine der bei der Fort-
pflanzung der Histosporidien in dem Kerne auftretenden beiden Sub-
stanzen eine plastinartige ist, so müssen wir — auf Grund unserer
heutigen Anschauungen — wohl schliessen, dass beide als eigentliche
Kernsubstanzen chromatische Substanzen (nach Flemming) sind. —
Nun hat Labbé die in dem Kern untersuchter Coccidien vorkommen-
den chromatischen Substanzen mit den Namen Oxychromatin und
Basichromatin bezeichnet. Obgleich ich die Ansicht hege, dass auch
in diesen Sporozoen die gleichen oder ähnliche chromatische Sub-
stanzen vorhanden sind, wie in den Histosporidien, so kann ich doch
der Ansicht und dem Vorbild Labbés hier nicht folgen; denn die
Affinität dieser beiden, in dem Kern von Histosporidien vorkommenden
chromatischen Substanzen zu den verschiedenen bekannten Farbstoffen ist
nie, wie ich vorher schon betont habe, in allen Stadien ihrer Ver-
änderungen eine so konstante und gleichmässige, dass ich auf Grund
derselben eine oxychromatische und eine basichromatische Substanz zu
unterscheiden vornehmen würde. Ich möchte mich vielmehr mit
dem Hinweis auf die Bedeutung des Vorhandenseins zweier, chroma-

tischer Substanzen in dem Kern von Histosporiden beschränken, da alle weiteren Mitteilungen und Beobachtungen über die Natur des Unterschiedes dieser beiden Kernsubstanzen vorläufig nur ein „vielleicht“ enthalten und die Möglichkeit einer, wenn noch so verständlichen, subjektiven Anschauung bei einem weiteren Eingehen auf diesen Gegenstand zulassen könnten, für welche diese Stelle wohl nicht der richtige Ort ist. Ich behalte mir aber vor, auf diesen Gegenstand, die genaue Natur der beiden in dem Kern der Histosporidien vorkommenden Substanzen betreffend, später zurückzukommen, auch schon aus dem Grunde, um sie mit den in anderen Sporozoen bzw. Protozoen vorkommenden Kernsubstanzen zu vergleichen, — indem ich mich der Hoffnung hingebe, dass auch hier sich vielleicht eine Gleichheit oder wenigstens eine Ähnlichkeit in dem interessanten Auftreten zweier Kernsubstanzen bei einer grossen Anzahl von Protozoen wird feststellen lassen, in gleicher Weise, wie ich ja für alle Protozoen (mit Ausnahmen?) ein völliges Fehlen der Nukleolarsubstanz feststellen konnte. Nur das sei noch einmal hier hervorgehoben, dass keine dieser beiden in dem Kern von Histosporidien bei ihrer Fortpflanzung auftretenden Substanzen eine plastinartige ist, und dass wir daher für beide zunächst den Namen „chromatische Substanzen“ behalten müssen, wovon diejenige chromatische Substanz, welche in jedem Falle den Hauptbestandteil des Nukleus ausmacht, zum leichteren Verständnis als das „Hauptchromatin“ bezeichnet werden soll, während die in dem Kernpunkt vorhandene zweite chromatische Substanz, deren Vorhandensein eine mehr verbindende und zusammenziehende Tätigkeit darstellt, „Nebenchromatin“ benannt werden kann.

Kehren wir nach dieser kurzen Abschweifung,¹⁾ die zur Klarstellung der Beschaffenheit der beiden, im Kern von Histosporidien bei Erzeugung junger Parasitenformen auftretenden Substanzen notwendig war, zu der eigentlichen Umbildung dieser chromatischen Substanzen, um die weitere Entwicklung der neu sich bildenden Parasiten zu

1) In dem ersten Teile dieses Bandes habe ich mich so eingehend mit der Frage des Vorkommens einer plastinartigen Substanz bei den Protozoen überhaupt beschäftigt, dass ich zur weiteren Erklärung auf das dort Gesagte hinweisen möchte.

verfolgen, zurück, so haben wir gesehen, dass eine gleichmässige und ungleichmässige Verteilung von chromatischen Tochterkügelchen, die aus der Mutterkugel entstanden sind, im Protoplasma der heranwachsenden Parasitenzelle stattgefunden hat. Wir haben verfolgen können, dass dies das zweite Stadium bei der Bildung junger Parasitenformen im Gewebe ist, und wir können uns nunmehr zu dem dritten Stadium des Reifens dieser jungen Formen wenden, die durch eine Scheidung der beiden ursprünglich sich einheitlich darbietenden chromatischen Substanzen eingeleitet wird.

Eine Trennung der ursprünglich einheitlichen, homogen erscheinenden Kernsubstanz kann man jetzt in den kleinen Organismen insofern verfolgen, als sich allmählich unter Flüssigkeitsaufnahme eine Lockerung des Chromatins einstellt, die so weit zunimmt, dass ein Teil der gesamten chromatischen Masse eine faserige Beschaffenheit erfährt, während ein zweiter Teil des Chromatins sich nach dem Zentrum zu in einen kompakten Punkt zusammenzuziehen scheint. Eine Anzahl dieser chromatischen Fasern, die ich als Fäden zu bezeichnen anstehe, um keine Verwechselung hervorzurufen, erblicken wir nun als eine Art Gerüst, innerhalb dessen der sich zusammenziehende Teil von kleinsten Chromatinbröckelchen gelegen ist, welche letztere den zentralen Punkt allmählich durch Zusammenballen bilden; es ist ohne weiteres klar, dass nach dem Vorhergesagten diejenige chromatische Masse, die sich zu einem zentralen kompakten Punkt formt, das „Hauptchromatin“ darstellt, während die andere, ein Gerüst bildende chromatische Substanz als das von mir so bezeichnete „Nebenchromatin“ zu betrachten ist.

Sobald sich nun das Hauptchromatin in einen Punkt verdichtet hat, beginnen auch die Fasern des Nebenchromatins sich zum grossen Teil in den Kernpunkt zurückzuziehen. Da das Nebenchromatin den mit Flüssigkeit angefüllten Zwischenraum zwischen verschmolzenem Hauptchromatin (Kernpunkt), und dem neugebildeten Plasma ausgefüllt hat, so entsteht eine leere Zone um den Kernpunkt, die dem jungen Kern wieder die deutliche charakteristische Beschaffenheit der Sporozoen verleiht (Kernpunkt, umgeben von einer hellen, sich nicht färbenden Zone, ohne Kernmembran). Eine eigentliche Kern-

membran wird nicht hierbei gebildet; doch liegt die Möglichkeit vor, die ich schon in einer meiner früheren Arbeiten angedeutet habe, dass zurückbleibende und zusammenhängende Fasern des Nebenchromatins die den Kernpunkt umgebende Zone (Kernsaft) von dem Plasma abgrenzen.

Während dieser Formation des charakteristischen Baues der Kerne (Kernpunkte) in den kleinen Körperchen ist zugleich eine bedeutsame Veränderung zur weiteren Reifung derselben zu beobachten. Die Scheidung der Chromatinsubstanzen, die in dem dritten und letzten Stadium bei der Entstehung junger Parasitenformen eintritt, vergesellschaftet sich nämlich und geht einher mit der Bildung einer protoplasmatischer Substanz bzw. Aufnahme derselben aus der Mutterzelle an der peripheren Zone der jungen kugligen oder ovalen Keime, so dass bei diesen Veränderungen zugleich mit der Bildung des eigentlichen Kerns (Kernpunktes) noch eine Grössenzunahme der neuen Formen statthat.

Diese Tatsache einer protoplasmatischen Neubildung bei der Reifung der jungen Parasitenformen in den grossen Parasiten im Gewebe der Menschen und Säugetiere, die ja eine ausführliche Erwähnung eigentlich nicht erfordern würde, da sie als selbstverständlich, wie bei allen zellulären Neuformationen, so auch hier angenommen werden musste, und ihr gewöhnlich keine besonderen Erscheinungen zufallen, ist jedoch für die Form der neuen, sich bildenden Histosporidien von grösster Bedeutung; ja, diese Bedeutung einer neu sich bildenden protoplasmatischen Substanz zur Formation der kleinen jungen Sporozoen in den grossen Histosporidien wird um so grösser und einschneidender, als wir sehen, dass gerade die Art derselben einerseits uns leicht auf Irrtümer hinführen kann, andererseits aber von derselben Beschaffenheit ist, wie wir sie auch später bei der Erklärung und Darstellung der Bildung der zweiten Form der Histosporidien, die ich als die zweite Hauptform von der ersten, jetzt beschriebenen scharf getrennt habe, wiederfinden werden — und zwar hier in dem ganzen Umfange ihres Zelleibes. Der Parasit vermag nämlich, während sein Plasma im allgemeinen, und bei dieser ersten Hauptform stets, eine feinkörnige oder feinflockige

Beschaffenheit zeigt, der niemals irgendwelche besonderen Produkte („Granula“) beigemischt sind, falls es sich nicht um Entwicklungsvorgänge oder Degenerationen handelt, in seinem Protoplasma eine Substanz zu bilden, die einem ölartigen Stoff am nächsten zu stehen scheint. Ja, man kann zuweilen in dem Protoplasma auch bei dieser ersten Hauptform bereits grössere oder kleinere, ich möchte sagen, Tropfen beobachten, welche eine ölige Beschaffenheit zu haben scheinen. Nach Fixation mit bestimmter Flemmingscher Lösung färben sich dieselben, auch nachdem die Präparate mit Wasserstoffsuperoxyd möglichst aufgehellt waren, mit Kernfarbstoffen (Safranin, Gentianaviolett) meist so intensiv, dass es öfters selbst einem geübten Beobachter nicht ohne weiteres leicht wird, zu entscheiden, ob in diesen Parasiten sich ein solcher protoplasmatischer Öltropfen gebildet oder der Kernpunkt an Umfang zugenommen hat. Und gerade diese Fähigkeit des Protoplasmas der Histosporidien, eine ölartige Substanz zu bilden, hat auch Anlass zu merkwürdigen Auffassungen für die Beurteilung solcher, im Protoplasma der Parasiten erscheinenden Öltropfen bei der Lehre des Gewebes und der Ursache der Geschwülste gegeben, und sie ist da, wo die protoplasmatische Masse der Parasitenzellen vollständig diese ölige Beschaffenheit angenommen hat, für erfahrene Histologen, die zum Teil die Geschwulstlehre, wie sie heute besteht, mitbegründet und aufgebaut haben, die Ursache weiterer, grosser Irrtümer und Schlussfolgerungen gewesen, auf die ich nach der Besprechung der zweiten Hauptform der Histosporidien in dem Kapitel über die Geschwülste näher eingehen werde. —

Bei den zu der ersten Hauptform heranwachsenden und ausgewachsenen tierischen Zellorganismen im Gewebe der Geschwülste scheint also allgemein das Protoplasma diejenige Beschaffenheit zu besitzen, wie ich sie vorher beschrieben habe, und irgendwelche Bildungen solcher ölartiger Substanzen in ihnen nicht aufzutreten. Erst, wenn die aus dem ursprünglichen Kernpunkt hervorgegangenen jungen Keime, wie ich schon hervorhob, die Sonderung zweier chromatischer Substanzen zutage treten lassen, pflegt sich zur Reifung (zuweilen auch bereits vorher) der jungen parasitären Formen um

die chromatischen Kügelchen aus dem Protoplasma eine solche ölartige Substanz zu bilden, und zwar so dicht, dass man zunächst kaum irgendwelche räumliche Trennung der verschiedenen Bestandteile bei gefärbten Präparaten in diesen Kugeln beobachten kann. Dieselbe zu konstatieren, ist um so schwieriger, als sowohl die Chromatinsubstanz in diesen jungen Keimen wie diese ölartige Substanz des Protoplasmas gleich begierig die Kernfarbstoffe aufnimmt. Zur Differenzierung dieser beiden Substanzen habe ich dann wiederum die Methylenblau-Eosin-Färbung angewandt, welche diese ölartige Substanz grünlichblau färbte, während das Chromatin eine rot bis rotviolette Tinktion aufwies. Ich bin überzeugt, dass spätere Autoren bei der Nachprüfung dieser Befunde auch für diese ölartige Substanz und für das Chromatin unschwer noch andere Differentialfärbungen finden werden; ich selbst habe jedoch nicht noch weitere Färbungen hierfür angewandt, nachdem ich ihre Verschiedenheit auf diesem tinktorellen Wege festgestellt hatte, da mir vor allem an einer totalen Klarstellung der histologischen Tatsachen gelegen war, wozu mir die von mir angewandten Färbungen vollauf genügten, und da ja auch in kürzester Zeit immer wieder neue und angeblich bessere Verbindungen und Zusammenstellungen von Farbstoffen in der Färbetechnik gefunden werden.

Ich möchte bei dieser Bemerkung zugleich die Gelegenheit benutzen, ausdrücklich hervorzuheben, dass mir bei allen meinen Forschungen die von mir angewandten Färbungen nur dazu dienen sollten und dienten, die Vorgänge im Gewebe der Geschwülste und den Bau und die Entwicklung dieser interessanten Parasiten vollständig aufzuschliessen, so dass ich alle Färbungen, die den natürlichen Verhältnissen, so wie sie sich im Gewebe zwischen Parasit und Gewebe abspielen, nicht ganz Rechnung trugen, möglichst bei Seite liess. —

Ist nun der junge, reifende, parasitäre Zellorganismus von einer solchen ölartigen, plasmatischen Schicht umgeben, so pflegt eine — bei in gewohnter Weise gefärbten Präparaten — sichtbare, räumliche Trennung der protoplasmatischen- und Kernsubstanz erst dann einzutreten, wenn das Hauptchromatin sich zu einer homogenen

Masse, d. h. zu dem neuen Kernpunkt verdichtet und zusammengezogen hat.

Von Interesse ist, dass diese ölarartige protoplasmatische Zellsubstanz nunmehr die Zellmembran durch Ausscheidung bildet, oft sogar, bevor sich ein Kernpunkt formiert hat, und dass sie dann in einer Anzahl Fälle in dieselbe körnige Beschaffenheit übergeht, welche die erste Hauptform der Histosporidien im allgemeinen besitzt und welche sie gerade von der zweiten Hauptform scharf unterscheidet. Dieses allmähliche Übergehen der ursprünglich ölarartigen plasmatischen Substanz in die körnige Beschaffenheit lässt sich durch die Färbung in Übergangsbildern unschwer erkennen; denn während bei einzelnen Parasiten eine helle Tinktion dieser ölarartigen Substanz statthat, sieht man zugleich bei anderen ihre körnige Umwandlung zutage treten.

Hervorzuheben ist jedoch bereits an dieser Stelle, dass das Entstehen dieser feinkörnigen plasmatischen Substanz aus der ölarartigen, fast homogenen jedoch nicht notwendig ist, um eine völlige Reifung dieser kleinen Organismen zu bewerkstelligen. Vielmehr sind diese jungen Gebilde bereits als Parasiten durchaus lebensfähig, sobald sich diese ölarartige Substanz aus dem Protoplasma der Mutterzelle um sie gebildet und ihrerseits ein Zellmembran ausgeschieden hat. Von welch' grosser Bedeutung diese Tatsache ist, sehen wir nicht nur an den Eigenbewegungen dieser kleinen, nunmehr reifen Parasiten (sie senden sehr oft sogar „Fortsätze“ aus, z. B. Fig. 22 Tafel IV—V, Fig. 5 Tafel VI—VII u. a.), sondern vor allem daran, dass sie in der Form dieser eigenartigen protoplasmatischen Neubildung zu so ausserordentlich grossen Parasiten ihrerseits heranwachsen, wie wir sie in dem nächsten Abschnitt noch näher kennen lernen werden, — ohne dass sich dieses Protoplasma in eine körnige Substanz überhaupt umbildet.

Bei denjenigen kleinen parasitären Zellorganismen, in denen diese ölarartige protoplasmatische Substanz sich noch in eine feinkörnige umwandelt, ist das dritte Stadium der Umbildung dieser Körperchen zu Parasiten vollständig vollendet.

Wir haben dann diese in den ausgewachsenen Histosporidien

entstandenen, jungen kleinen parasitären Organismen wiederum in genau derselben Form und demselben Bau, wie ich ihn als den eigentlichen und ursprünglichen bezeichnet und bereits ausführlich beschrieben habe (S. 111 ff.), und zwar bestehend:

1. aus einer Zellmembran,
2. aus einem feinkörnigen Protoplasma,
3. aus einem Kern, der zusammengesetzt ist; aus einem Kernpunkt und aus dem den Kernpunkt umgebenden Kernsaft (ohne eigentliche Kernmembran).

Bei der Entstehung des ersten Stadiums der jungen Keime aus der chromatischen Mutterkugel haben wir verfolgt, dass dieselbe ohne Bildung von irgendwelchen Fäden (Nukleinfäden?) im Kern vor sich geht, und dass die kleinsten Kügelchen sich gewöhnlich ohne weiteres, wenn ich so sagen darf, absprossen; nur in vereinzelten Fällen zeigt sich in der chromatischen Mutterkugel ein Maschennetz, das dann eine gleichmässige Auflösung der Mutterkugel in Tochterkügelchen zur Folge hat. Dass dieses, die ganze chromatische Mutterkugel gleichmässig einteilende Maschennetz (z. B. Fig. 22, Tafel II—III) bereits als eine Teilung der beiden, in dem Kernpunkt und auch in dem vergrösserten Kern (Mutterkugel) verschmolzenen, chromatischen Substanzen aufzufassen ist, und dass dieses Fasernetz dann das „Nebenchromatin“ darstellt, ergibt sich aus dem Vorhergehenden ohne weiteres von selbst. Dass aber auch bei diesen Sprossungen kleinster Keime und dem Entstehen derselben aus dem vergrösserten Kernpunkt die beiden in letzterem vereinigten, chromatischen Substanzen sich bereits von vornherein sondern können, wobei das Hauptchromatin die Keime der neu sich bildenden Parasiten ausmacht, während das Nebenchromatin in der Form von Nukleinfäden auftritt, zeigen uns die Zellenbilder 9a—g der Tafeln XXII—XXIII. Wir sehen hier nämlich eine Abweichung von den gewöhnlichen Vorgängen bei der Entwicklung von jungen Formen in ausgewachsenen Histosporidien insofern, als sich in diesen mittelgrossen Parasiten deutlich Fäden erblicken lassen, mit Hilfe derer die Abzweigung kleinster Kügelchen vor sich geht, und welche zugleich die Verteilung dieser kleinsten Kügelchen im Protoplasma der Zellen vermitteln. Wenn daher in der Regel die von mir so bezeichnete Sprossung kleinster Formen aus der sich vergrössernden, chromatischen Kugel ohne Bildung von Nukleinfäden vor sich geht, wie wir das in diesem Abschnitt kennen gelernt haben, und wie die Fig. 18—26 der Tafel II—III und ebenso die Figuren der Tafel IV—V u. a. veranschaulichen, so beobachten wir bei diesen Parasiten (Fig. 9a—g, Tafel XXII—XXIII) das Auftreten von Nukleinfäden in einer so deutlich erkennbaren Weise, dass man fast dieselben als die Regel zu betrachten geneigt wäre. Aber dies ist nicht der Fall; vielmehr treten diese Nukleinfäden, die sich bei diesen Zellen (9a—g, Tafel XXII—XXIII) von der chromatischen Mutterkugel nach allen Seiten hin erstrecken können, und an deren Enden die knospenartig aufsitzenden, kleinsten Keime sichtbar sind, nur in Parasiten bei einzelnen Geschwülsten auf. Diese Nukleinfäden, welche das Nebenchromatin enthalten, stellen hierbei Schnüre dar, die sich von allen Seiten der Mutterkugel in die Parasitenzelle hinein erstrecken können, und zwar in gewissen Abständen voneinander, und auf denen dann die kleinen chroma-

tischen Kügelchen (Hauptchromatin) entlang leiten, um so in dem Protoplasma sich gleichmässig zu verteilen. Sodann bilden diese Fäden ein Netz, welches die Verbindungen der Kügelchen untereinander noch aufrecht erhält; erst allmählich lösen sich dieselben, und zwar in der Art, dass die in der jedesmaligen Umgebung eines Kügelchens (Hauptchromatin) befindlichen Fädchen sich auf dasselbe zusammenziehen; je mehr sie sich in das, das Hauptchromatin enthaltende Körperchen zurückziehen, desto deutlicher tritt eine Abgrenzung der jungen Keime in dem Protoplasma der Mutterzelle hervor, welche unter gleichzeitiger Flüssigkeitsaufnahme zur Lücke wird, sobald diese Fädchen (Nebenchromatin) mit den kleinen Kügelchen (Hauptchromatin) ganz verschmolzen sind, so dass nun wieder diese beiden chromatischen Substanzen eine Masse bilden, welche von einer Zone (Kernsaft) umgeben ist. Da sich, ebenso, wie vorher bereits geschildert, zu gleicher Zeit das Protoplasma der jungen Keime aus der Mutterzelle gebildet hat, welche ihrerseits die Zellmembran des neuen Parasiten ausscheidet, so tritt auch hier wieder der charakteristische Bau der jungen Generation zutage. Auch in ein und derselben Zelle können Abschnürungen mit und ohne Bildung von Nukleinfäden in derselben Zelle auftreten; wenigstens scheint Fig. 17 der Tafel II—III auf eine Bildung solcher Nukleinfäden bei der gleichzeitigen Entstehung junger Keime aus dem sich vergrößernden Kern (Mutterkugel) hinzudeuten.

Diese Ausnahmen von der einfachen Knospung, die ohne Hilfe von Nukleinfäden bei der Entstehung kleinster, chromatischer Keime aus der Mutterkugel zustande kommen, gewinnen nun an Wert und erhalten eine grössere Bedeutung, als man ihnen ursprünglich zuweisen würde, wenn man bemerkt, dass sie fast nur in solchen Geschwülsten anzutreffen sind, die sich durch ein besonders schnelles Wachstum und auch durch besondere Bösartigkeit (Metastasenbildung) erheblich auszeichnen. Es scheint daher so — zu dieser Ansicht gibt auch schon an sich die Tatsache des Vorkommens dieser chromatischen Fäden Veranlassung —, als wenn diese Fäden noch zur Unterstützung bei der Entstehung kleinster Keime aus der chromatischen Mutterkugel gebildet werden, damit auf diese Weise noch eine schnellere und allgemeinere Verteilung der jungen entstehenden Formen in der Mutterzelle und durch sie in dem Gewebe des Wirtes statthaben kann. Ob dies die Folge von äusserer Einwirkung durch das Gewebe des Wirtes ist, vermag ich nicht sicher anzugeben, halte es aber für wahrscheinlich. Denn auffallend war mir, dass z. B. „böartige“ Adenome, bei denen ich in grossen Riesenparasitenformen deutlich die Absprossung kleinster Formen ohne Nukleinfäden bei einer grossen Anzahl von Parasiten verfolgen konnte, langsam wuchsen, während Krebse, deren kleinere Parasitenzellen diese Nukleinfäden bei der Bildung junger Keime sichtbar werden liessen, äusserst schnell wuchsen (so bei Metastasen, die kurz nach einer Operation entstanden und rasch sich ausdehnten). Ja, es kann selbst vorkommen, dass eine ganze Auflösung der chromatischen Substanz in chromatische Fäden stattfindet, wie Fig. e und f derselben Tafel sie darstellt. Dass diese Auflösung der gesamten chromatischen Substanz in Fäden, wie ich sie in äusserst vereinzelter Zellen beobachten konnte, zugleich mit mitotischen Kernteilungen in Beziehung zu bringen sind, oder wenigstens den Schluss einer Annäherung an die indirekte Kernteilung der Gewebszellkerne zulassen, scheint mir jedoch bei den nicht sicheren Kenntnissen, die überhaupt über indirekte Kernteilungen bei Protozoen in vielen Fällen herrschen, eine auf so schwankenden Füßen stehende Frage, dass ich dieselbe zur sicheren Beantwortung hier offen lassen möchte. Denn die Parasitenzellen, in denen ich eine derartige, völlige Auflösung des

Chromatins in Nukleinfäden beobachten konnte, waren so vereinzelt, dass sich ein weiterer, genauer Verlauf der Bildung junger Keime aus ihnen nicht verfolgen liess. Ich glaube jedoch, dass sich jeder dieser Nukleinfäden in einfacher Weise wieder zu einem chromatischen Kern formt. Freilich kann ich mich dem Glauben, den einzelne Protozoenforscher neuerdings ausgesprochen haben, dass eine Phylogenie von Kernteilungen bei Protozoen überhaupt später einmal konstruiert werden wird, in keiner Weise anschliessen; vielmehr bin ich der Ansicht, dass eine Ähnlichkeit oder Gleichheit in der Kernteilung vieler Protozoen im Gegensatz zu dem der Gewebszellkerne sich einst feststellen lassen wird. Diese meine Ansicht erhält auch bereits infolge der genauen Darstellung der Entwicklung der Histosporidien ein um so sichereres Fundament, als wir, obgleich über die multiplikative Fortpflanzung vieler Sporozoen im Gewebe noch gänzlich im unklaren, durch einen Blick auf einzelne bisher veranschaulichte Gewebsparasiten (verschiedene Myxosporidien, Microsporidien und Sarcosporidien) die Anschauung gewinnen, dass die Vermehrung derselben und die Entstehung ihrer jungen Keime in äusserst ähnlicher, wenn nicht gleicher Weise verläuft, wie ich sie bei den Erregern der Geschwülste hier geschildert habe.

Bei der, in unserer deutschen Wissenschaft neuerdings üblichen Methode, die Forschungsergebnisse eines Autors möglichst zu unterdrücken, von ihnen aber für sich selbst auf dem gleichen Gebiete Nutzen zu ziehen, werde ich mich nun nicht wundern, wenn in kurzem die Entwicklungsvorgänge vieler Gewebsparasiten genau oder ähnlich geschildert werden, wie ich sie bei den Erregern der Geschwülste hier angegeben habe, ohne dass zugleich dieser Arbeiten Erwähnung getan wird! — Ich erinnere hierbei nur an eine Publikation eines Protozoenforschers, der bald nach meinen Mitteilungen über den charakteristischen Bau der Protozoen bzw. Sporozoen im allgemeinen und der Erreger der Geschwülste im speziellen (dargestellt durch die Methylenblau-Eosinfärbungsmethode) plötzlich genau denselben charakteristischen Bau, den ich als Typus für Sporozoen bereits aufgestellt hatte, bei einem Mikrosporid im Gewebe (mit derselben Methode!) angeblich fand, ohne auch nur mit einer Silbe dieses von mir bereits lange vorher aufgestellten Gesetzes Erwähnung zu tun.¹⁾

Es schliesst sich nunmehr an die Darstellung der Entstehung einer neuen Generation die Frage an; wann tritt dieselbe überhaupt auf? Diese Frage ist deswegen von grosser Bedeutung, weil ich bemerkt zu haben glaube, dass gerade die Beantwortung derselben, ganz abgesehen von dem Interesse, das der theoretische Forscher derselben bei der Untersuchung des Gewebes der Geschwülste entgegenbringt, auch für den Praktiker wichtige Resultate liefern dürfte.

Schon in meinen ersten Arbeiten habe ich hervorgehoben, dass diese kleinen, den typischen Bau der Histosporidien charakterisierenden Parasitenformen in gutartigen Geschwülsten im allgemeinen

1) Was in meiner Macht ist, so werde ich in Zukunft nicht anstehen, die Namen solcher „Forscher“ laut und vernehmlich überall zu nennen.

nicht zu finden sind. Ich habe damals, als ich noch nicht den ganzen Entwicklungszyklus unserer Parasiten so genau kannte, geradezu eine Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Geschwülsten durch die Auffindung dieser kleinen Parasitenformen in bösartigen Geschwülsten feststellen wollen. Wenn ich mich auch bei meinen jetzigen Mitteilungen hierin etwas korrigieren möchte, so kann ich doch noch an diesen meinen damaligen Ansichten, dass gerade in bösartigen Geschwülsten diese kleinen Zellparasiten anzutreffen sind, insofern festhalten, als besonders durch das Auftreten einer neuen Generation, d. h. durch die Bildung junger Keime in den heranwachsenden und ausgewachsenen Parasiten, die Metastasenbildung stattfindet, so dass gerade in dem Zeitmoment, in dem die Bildung dieser jungen Formen einsetzt, sich die Bösartigkeit einer Geschwulst, wenn ich mich so ausdrücken darf, zu dokumentieren beginnt, ganz gleich, ob diese Bösartigkeit nach unseren bisherigen histologischen Anschauungen und nach dem Urteile der praktischen Erfahrung festzustellen ist oder nicht. Der Zeitpunkt des Auftretens dieser jungen Formen ist nun abhängig von verschiedenen Faktoren, die noch bei dem Gewebe der Geschwülste zu besprechen sind. Im allgemeinen möchte ich an dieser Stelle schon sagen, ist für das Auftreten und die Bildung dieser jungen Formen sowohl das Alter des Menschen als die Kraft des Individuums; in welchem der Parasit sich aufhält, mit massgebend, wenn nicht ausschlaggebend. Jedoch ist das Entstehen einer neuen Generation in den verschiedenartigen Geschwülsten nicht eine so sichere und bestimmte Erscheinung, dass man selbst bei genauester Kenntnis der Erreger der Geschwülste genau den Zeitpunkt festsetzen kann, wann die Bildung neuer Keime in den ausgewachsenen Parasitenzellen stattgefunden hat, bzw. stattfinden wird, und ob überhaupt mit Sicherheit das Eintreten derselben zu erwarten ist. Denn die einzelnen Momente, die zu dieser Bestimmung erforderlich sind, entziehen sich in vielen mikroskopischen Bildern der Beurteilung, da man nicht sicher, z. B. beim Beginn einer Geschwulst, sagen kann, wie die Parasiten sich beim Weiterwachsen entwickeln werden.

Dass äussere Reize, die auf das Gewebe einwirken, auf das

Entstehen einer neuen Generation an sich einen besonderen Einfluss ausüben, möchte ich nicht annehmen, wenn ich auch dem Glauben zuneige, dass immer nur das Gewebe als solches bzw. die Kraft desselben auf die eigentliche Entwicklung der Histosporidien den grössten Einfluss hat. Freilich spielen dieselben wohl sicherlich eine Rolle bei der schnelleren oder langsameren Entwicklung der Parasiten, indem durch äussere Reizeinwirkungen wohl eine bedeutend grössere Anzahl von jungen Parasiten produziert wird, falls überhaupt die Bildung derselben im Gewebe schon stattgefunden hat. Es wird also eine gutartige Geschwulst, d. h. eine solche Geschwulst, in der Bindegewebsmassen die Geschwulst und in ihr alle parasitären Einzelindividuen vollständig eingeschlossen haben, und in welcher die Parasiten noch keine neuen Generationen erzeugt haben, nicht plötzlich durch irgend einen äusseren Reiz allein eine neue Generation von Parasiten zeitigen. Erst wenn durch innere Vorgänge das Gewebe, in welchem der Parasit vorhanden, geschwächt ist, kann die Entstehung einer neuen Generation zutage treten, wobei freilich noch hinzutretende äussere Reizerscheinungen, Schlag, Stoss u. a., diese Entwicklung noch zu fördern imstande sind. Es ist dies ja auch ohne weiteres klar, da durch diese äusseren Reize das Gewebe, in welchem der Parasit sich aufhält, auch weiter geschwächt wird und die Kraft, die Parasiten in ihrer Entwicklung zu hemmen, mehr und mehr einbüsst. Das Auftreten dieser kleinen, neu entstandenen parasitären Organismen in dem Gewebe an sich zeigt also die Bösartigkeit der Tumoren an, wenn dieselbe auch sonst — nach unseren bisherigen histologischen Kenntnissen und nach unseren praktischen Erfahrungen — sich noch nicht als solche dokumentiert. Die weiteren histologischen Vorgänge hierbei werden wir noch bei der Besprechung des Baues der Geschwülste kennen lernen.

Nachdem ich so eine Schilderung der Reifung der jungen, kleinen parasitären Organismen in den zur ersten Hauptform heranwachsenden und herangewachsenen Parasiten durch Umwandlung des Kerns und Bildung einer eigenartigen protoplasmatischen Substanz gegeben habe, welche zugleich durch eine Anzahl Abbildungen, die stets an die Seite der betreffenden Mutterzelle gestellt sind, illustriert wird

(z. B. Tafel II—III, Fig. 24a, b, 25a, b, c u. ff.), bleibt noch übrig, einige, besonders auffallende Parasitenzellen hier kurz zu erwähnen, die man bei dieser, von mir unterschiedenen ersten Hauptform in der Entwicklung der Histosporidien im Gewebe der Geschwülste zuweilen antreffen kann.

Wenn wir uns z. B. Fig. 13 auf Tafel IV—V betrachten, so fällt hier auf, dass eine ganz besonders grosse Anzahl von kleinen, nebeneinander liegenden, gehäuften Keimen in einem fast kreisrunden grossen, parasitären Organismus im Entstehen begriffen ist. Wir sehen diese grosse Zelle am Rande von Protoplasma vollständig entblösst und den nach dem Zentrum zu führenden, ganzen Innenraum mit einer sehr grossen Zahl kleiner, teils rundlicher, teils ovaler, teils auch an dieser oder jener Stelle abgeplatteter Körperchen, die in fast gleichmässiger Weise dicht aneinander gedrängt sind, vollständig angefüllt. Diese Zelle, die auf einen Beobachter, welcher sich noch nicht eingehender mit den Entwicklungsformen von Sporozoen überhaupt beschäftigt hat, den Eindruck einer Art Sporenbildung machen könnte, stellt nichts anderes dar, als eine multiplikative Fortpflanzung unserer Parasiten, wie wir sie bei der ersten Entwicklungsform soeben genau kennen gelernt haben, nur mit dem Unterschied, dass dieser Zellorganismus eine sehr grosse Zahl von Keimen bildet, aus denen dann wieder, wie Fig. 13a veranschaulicht, die jungen parasitären kleinen Zellformen in ihrem charakteristischen Bau hervorgehen. Dass bei der Bildung einer derartigen Masse von kleinen Parasiten das Plasma der Mutterzelle vollständig zu dieser Bildung verbraucht wird, ist nach dem, was ich bereits über die Beteiligung des Plasmas bei dem Entstehen junger Formen ausgeführt habe, wohl nicht weiter verwunderlich, so dass wir denjenigen Raum der Parasitenzelle, der frei von Keimen der jungen Organismen ist, auch frei von Protoplasma sehen. Ferner bedarf es wohl keiner weiteren Erklärung, dass die Zellmembran dieses, eine so grosse Anzahl junger Keime produzierenden, parasitären Organismus noch besonders zum Schutze gegen das Gewebe sich verdickt hat. Derartige Zellen habe ich jedoch sehr vereinzelt angetroffen; ihr Vorkommen könnte vielleicht mit der

schnelleren Ausbreitung der Geschwulst infolge der so zahlreichen Fortpflanzung in Verbindung gebracht werden, zumal ich sie auch bei Sarkomen auffinden konnte; die Beobachtungen hierüber liessen jedoch keine bestimmten Schlussfolgerungen zu, zumal solche Parasitenzellen willkürlich neben denjenigen Histosporidienformen in Präparaten sich befanden, welche die gewöhnliche Entwicklung der Produktion einer beschränkten Anzahl junger Keime aufwiesen. Freilich muss man annehmen, dass sie bei der Metastasenbildung der Geschwülste vielleicht eine grössere Rolle spielen.

Einige weitere, ein wenig von dem konstanten und regelmässigen Entwicklungstypus abweichenden Formen bieten uns Fig. 21 und 22 derselben Tafel (Tafel IV—V). Wir sehen nämlich in diesen Parasiten das Protoplasma sehr dunkel gefärbt und zugleich (besonders in Fig. 21), abgesehen von den beiden sich bildenden, deutlich erkennbaren jungen Parasiten, eine Anzahl schwacher, braunrötlicher, (mit demselben Farbstoff gefärbter), grösserer und kleinerer Granula auftreten, so dass man vielleicht zu dem Glauben hinneigen könnte, dass letztere nichts anderes, als gleichfalls sich neubildende kleine Organismen in irgend einer Form darstellen, die nur eine etwas andere Tinktion aufweisen, wie die als solche deutlich erkennbaren jungen, parasitären Organismen. Diese, mit demselben Farbstoff sich etwas anders färbenden Granula und Körperchen repräsentieren jedoch nicht etwa das Stadium irgend einer, sich neu bildenden Parasitenzelle, sondern sind vielmehr aus dem Protoplasma hervorgegangen und stellen Körperchen von genau derselben öartigen Substanz dar, die ich vorher bei der Bildung junger Formen bereits besprochen habe. Solche, aus dem Protoplasma der Parasitenzelle bei ihren ersten Entwicklungsformen sich bildenden öartigen Substanzen sind also nur Tropfen, die nichts mit der Bildung irgendwelcher, entstehender parasitärer Organismen zu tun haben. Wir haben hier vielmehr, wenn ich so sagen darf, in dieser Zelle nur eine Zwischenstufe zwischen den Entwicklungstypen der ersten Hauptform unserer Parasiten und ihrer zweiten Hauptform. Denn während bei der zweiten Hauptform, wie wir noch sehen werden, sich das gesamte Protoplasma des Parasiten aus einer öartigen Substanz im Gegensatz zu

der ersten Hauptform zusammensetzt, sehen wir in dieser Zelle einen Teil des Protoplasmas noch von einer feinflockigen Beschaffenheit, während der andere Teil bereits eine solche ölarartige, in Form von Tropfen auftretende Substanz ausgeschieden hat.

Diese ölarartigen Tropfen sind also nicht mit den sich bildenden jungen parasitären Keimen, die stets aus dem Kern und einem Protoplasma bestehen, das freilich auch eine ölarartige Beschaffenheit besitzt, zu verwechseln. Bei einwandfreien Präparaten ist eine solche Verwechslung auch schon durch den Anblick der Parasitenzelle selbst ausgeschlossen, da diese Öltropfen denselben Eindruck hervorrufen, wie ihn die verschiedenen Granula zeigen, welche man in dem Protoplasma aller möglichen Zellen antrifft, im Gegensatz zu den Formationen einer neuen Generation, die sich schon rein äusserlich durch die Bewegungserscheinungen der kleinen Zellen vielfach dokumentieren, so dass auch da, wo letztere noch nicht eine Trennung von Kern und Protoplasma deutlich zutage treten lassen, ein geübtes Auge kaum im Zweifel über die wahre Natur derselben sein wird. Ein solcher Zweifel wird erst dann hervorgerufen, wenn Degenerationserscheinungen auftreten, durch welche ja das gesamte mikroskopische Bild der Geschwulst überhaupt verwandelt wird. Auf diese Degenerationserscheinungen der Parasiten wie der Geschwülste komme ich weiter unten ausführlich zu sprechen.

Abschnürungen der Parasiten.

Zu der eigentlichen Entwicklung der Parasiten gehören ferner diejenigen Formen, welche durch Abschnürungen oder Zerschnürungen des Zelleibes der herangewachsenen Parasiten entstehen; teilweise geht damit auch eine scheinbare Vermehrung der Parasiten vor sich. Wie solche Abschnürungen bzw. Zerschnürungen entstehen, zeigen uns die Abbildungen 1—7 der Tafeln VI—VII, sie können zustande kommen durch halbkreisförmige scharfe Einbuchtungen der Zellmembranen ohne jede Beteiligung der Kernsubstanz, worauf in einfacher Weise die eingebuchteten Stellen mehr und mehr einander sich nähern, bis schliesslich eine Zerschneidung statthat; vielfach tritt jedoch dieselbe erst nach Bildung junger kleiner Parasiten ein. Auch

durch drei und mehr Einbuchtungen, die dann oft den Zelleib in mehrere Kreisabschnitte zu teilen scheinen, finden solche Zerschnürungen dieser einzelligen Tiere statt. Die durch solche Zerschnürungen des Parasitenzelleibes entstehenden Formen können von durchaus verschiedener Grösse und Gestalt sein, wie die angegebenen Abbildungen beweisen. Diejenigen abgeschnürten Parasitenzelleiber, die keine Kernsubstanz bzw. sich neubildende Keime enthalten, gehen freilich rasch zu Grunde, während die, durch eine solche Zerschnürung der Zellmembran entstehenden kernhaltigen Parasiten besonders dadurch dem Ansturm der Gewebselemente (Gewebszellkerne) standzuhalten vermögen, dass sie nach irgend einer freien Seite hin in Schlauchform von neuem auswachsen. Die letzte Tatsache wird erklärlich, wenn wir die Gründe, weshalb der Parasit solche Abschnürungen vornimmt, ins Auge fassen. Wir sehen nämlich, dass derartige Zerschnürungen bzw. Abschnürungen nur da in Parasiten zu finden sind, wo sich ein lebhafter Kampf (vgl. auch unter „Bau der Geschwülste“) zwischen Parasit und Gewebselementen unter dem Mikroskop darbietet. Denn, da besonders die vorwärts stürmenden Gewebszellkerne in den Zelleib des Parasiten einzudringen suchen, so bemüht sich derselbe diesem Eindringen durch Zerschnürung seines Zellumfanges in einzelne Teile möglichst vorzubeugen, da er die Fähigkeit, durch einfache Abschnürung neue Parasitenleiber zu bilden, besitzt; letztere könnten nämlich dem weiteren Vordringen der Gewebszellkerne nur dann nicht genügenden Widerstand leisten, wenn sie nicht nach dieser oder jener Seite sich auszuwachsen und auf diese Weise ihren Feinden zu entkommen vermögen. Die kleinsten Formen sind imstande, dem Angriff des Gewebes (Gewebszellkerne) überhaupt länger standzuhalten, als die grösseren (wohl wegen ihrer stärkeren Zellmembran); dadurch kann man auch in vielen Stellen im Präparate sehen, dass nach erfolgter Abschnürung bei einem solchen Kampf nur noch die neue Generation auf dem Kampfplatz zurückbleibt.

Die Cystenformen der Parasiten.

Um das Bild, welches die Histosporidien in der Entwicklung ihrer ersten Hauptform darbieten, zu einem vollständigen zu machen,

muss ich an dieser Stelle auch noch die Bildung von Cystenformen, welche diese Parasiten unter Umständen annehmen können, einer Schilderung unterziehen. Ich habe schon bei Gelegenheit der Besprechung der verschiedenen Grösse der Erreger der Geschwülste darauf hingewiesen, dass die Möglichkeit öfters vorliegt, dass infolge der Art des Kampfes, den das Gewebe gegen die Parasiten führt, mehrere grosse Parasitenzellen gezwungen werden, sich nach einer bestimmten Richtung hin zu bewegen. Auf diese Weise kann bei einem schnellen Anwachsen der Parasiten und bei einer Vermehrung derselben ein Zusammenfliessen von zwei oder mehreren parasitären Organismen eintreten. Durch diese Vereinigung zweier oder mehrerer Parasiten bilden sich meiner Ansicht nach hauptsächlich die ausserordentlich grossen, von mir so genannten „Cystenformen“, d. h. Formen von Parasiten, die sich durch eine besonders dicke Membran von anderen grossen Histosporidien zunächst auszeichnen. Wie erinnern sich, habe ich bei Gelegenheit der Beschreibung des Heranwachsens der Histosporidien zur ersten Hauptform mitgeteilt, dass die Zellmembran der Parasiten im umgekehrten Verhältnis zu der Grösse der Parasiten selbst steht, d. h. dass grosse Parasitenzellen eine viel zartere und dünnwandigere Zellmembran besitzen, als die kleinen Organismen, woher ja auch das noch schnellere Absterben der grossen Parasiten im Gewebe, sobald letzteres vom Körper getrennt ist, erklärt wird. Es fallen daher die von mir so genannten „Cystenformen“ der Parasiten durch die Stärke ihrer Zellmembran im Verhältnis zu den anderen Parasiten sofort ins Auge, wie uns das die Figuren 30—35 der Tafel IV—V veranschaulichen. Bei dieser, durch das Zusammenfliessen mehrerer Parasiten entstehenden Cystenform geht der grösste Teil des Protoplasmas der Parasiten zugrunde, während sich andererseits kleinere Teilchen der plasmatischen Substanz zu unregelmässigen Klümpchen zusammenballen.

Dieses Zusammenballen zu protoplasmatischen Klümpchen zeitigt einen unregelmässig verteilten und wechselnden Inhalt der Cysten; freilich sind diese Plasmaklümpchen selbst von ungefähr gleicher Grösse wie Beschaffenheit; oft sind sie noch kettenartig untereinander verbunden, so dass es fast aussieht, als wenn eine Art

Gerinnungsprozess des Protoplasmas bei dem Zusammenfliessen mehrerer Parasiten eingetreten ist.

Der Kern solcher Cystenformen von Parasiten ist meist wohl infolge seiner Kleinheit und des flüssigen Inhaltes der Zellen schwer darzustellen. Ob eine Verringerung der Substanz einzelner Kerne bei dem Zusammenfliessen mehrerer Parasiten statthat, vermag ich nicht sicher anzugeben. Auffallend ist jedoch, dass seine Lage fast stets in der nächsten Nähe der Zellmembran sich befindet, was wohl auf den an festen Bestandteilen so armen Inhalt der Zelle zurückzuführen ist. Im allgemeinen haben auch diese Kerne, wie bei den grossen Parasitenzellen selbst, eine im Verhältnis zu deren ausserordentlichem Umfange sehr geringe Grösse, so dass sie, wie schon bemerkt, kaum auffindbar sind. Die Volumzunahme derselben zeitigt, wie auch sonst, einen Entwicklungsvorgang, indem auch diese Cysten wieder junge Keime hervorzubringen imstande sind.

Die Cystenformen der Parasiten sind also gleichfalls imstande, genau wie die Parasiten selbst, neue Generationen zu erzeugen, und zwar dann, wenn sie in ihrer Existenz besonders bedroht werden. Da jedoch gewöhnlich die Stärke ihrer Zellmembran sie im allgemeinen zu einem erheblicheren Widerstande ausgerüstet hat, als die sonstigen grösseren parasitären Organismen, so finden wir verhältnismässig selten in ihnen eine Bildung junger Formen; aber dass sie vorkommt, zeigt uns der Anblick eines Parasiten der Fig. 30 (Tafel IV—V), der gerade da, wo die Invasion der Gewebszellkerne in den Parasiten eine so erhebliche ist, dass an dieser Stelle der Leib des Parasiten zu zerfallen droht, durch eine Bildung neuer Formen sich gleichfalls zu erhalten bestrebt ist. Von Interesse hierbei ist, dass die Cystenform der Histosporidien stets am Rande der Parasitenzelle junge Parasiten hervorbringt, während sonst gewöhnlich die jungen Keime sich im Innenraum der Zelle bilden. Es hängt dies wohl damit zusammen, dass die Kerne infolge des flüssigen Inhalts solcher Cysten sich stets dicht an der Zellmembran befinden (Fig. 32).

Was die Grössenunterschiede der Cystenformen an sich betrifft, so sind sie, wie ja aus ihrer Entstehung ohne weiteres sich erklärt, im allgemeinen von sehr erheblicher Grösse, so dass sie den von

mir als „Riesenformen“ bezeichneten und noch im Anschluss an die Entwicklung der zweiten Hauptform zu beschreibenden Parasiten an Ausdehnung nicht nachstehen. Aber es können auch bereits kleine Cystenformen entstehen, wie wir sie in Fig. 31 der Tafel IV—V beobachten.

Auffallend ist es, dass auch diese Cystenformen der Parasiten vollständig eigenmächtige Bewegungen im Gewebe vornehmen können, und zwar meistens wieder in der Art, dass an der einen Stelle des Parasitenzelleibes eine mehr oder minder wellenförmig gebogene Einknickung in Erscheinung tritt (vgl. vorher). Der erhebliche Umfang des Zelleibes ruft oft an verschiedenen Stellen der Zellmembran solche Einbiegungen hervor.

Wenn wir diese eigentümlichen Cystenformen mit ähnlichen Vorgängen anderer sporozoärer Gewebsparasiten vergleichen, so finden wir die interessante Übereinstimmung, dass bei einem Teil derselben (sogenannten „Cnidosporidien“) gleichfalls Cystenformen im Gewebe zutage treten, deren Charakteristikum eine Anzahl sie einschliessender Membranen ist. Über die Natur und die Art der Entstehung dieser, bei bekannten sporozoären Gewebsparasiten auftretenden Cystenformen, die nicht etwa mit den, bei geschlechtlicher Fortpflanzung sich bildenden Cysten verwechselt werden dürfen, ist noch zu wenig bekannt, als dass ein näherer Vergleich zwischen ihnen und den Cystenformen der Histoporiidien im Gewebe hier angestellt werden könnte. Nur dass ihr Vorkommen bei bekannten Gewebsparasiten feststeht, unter Bildung mehrerer Zellmembranen (ob von seiten des Wirtes oder von seiten des Parasiten, ist bisher noch nicht sicher festgestellt), dürfte, was ich hier wieder hervorhebe, ein weiterer Beweis dafür sein, dass die Histosporidien, so schwierig sich auch die Feststellung einer lückenlosen Entwicklung derselben für den Forscher gestaltete, bei dem Endresultate dieser Forschungen durchaus keine durchgreifende oder total verschiedene Erscheinungen ihres Auftretens als Parasiten von uns bekannten Vorgängen gezeigt haben, wenn sich auch bei so furchtbaren Feinden der Menschen und Säugetiere in verschiedenen Einzelheiten ihres Entwicklungsmodus u. a. noch erhebliche Unterschiede von anderen Gewebsparasiten naturgemäss nachweisen liessen. Ob die Aufklärung der

Entstehung solcher Cystenformen bei den uns bereits bekannten sporozoären Gewebsorganismen ähnliche Resultate wie diejenige der Histosporidien im Gewebe ihres Wirtes liefert, kann ich nicht angeben, da ich hierin selbst zu wenig Studien bei anderen Sporozoen gemacht habe, und da ich auch nicht mit voller Sicherheit anzugeben vermag, ob immer die Cystenformen der Histosporidien durch das Zusammenfließen zweier oder mehrerer grosser Parasiten erfolgt. Dass dies aber die Regel ist, dafür haben mir zahlreiche mikroskopische Bilder den Beweis gegeben.

Das Heranwachsen der Parasiten zu der zweiten Hauptform.

Aus den Mitteilungen in dem vorigen Abschnitt über die Entwicklung der Histosporidien in ihrer ersten Hauptform ist bereits zu ersehen, dass zwischen dem Heranwachsen der Histosporidien zu der zweiten Hauptform und ihrer ersten Hauptform ein innerer Zusammenhang besteht, der darin seine Erklärung findet, dass das Protoplasma des Parasiten in seiner ersten Hauptform bereits imstande ist, eine öartige Substanz hervorzubringen, bzw. sich in eine solche Substanz teilweise umzuwandeln. Wenn nun der Parasit statt, wie ich das vorher bei der Bildung der jungen Formen geschildert habe, diese öartige Substanz in eine körnige umzuwandeln, sie in diesem Zustande nicht nur nicht behält, sondern bei weiterem Wachstum der jungen Parasiten immer noch vermehrt, so entsteht die zweite Hauptform des Parasiten, d. h. es entsteht ein Parasit, dessen Protoplasma diese öartige Substanz vollständig als Inhalt enthält. Diese öartige Substanz, die das gesamte Protoplasma des Parasiten gewissermassen ausmacht, erweckt zunächst einen durchaus homogenen, gleichmässigen Eindruck. Sie kann ohne künstliche Färbung von etwas grau-weisslicher Farbe sein, sie kann auch einen etwas dunkleren Ton haben, sie kann sogar auch — es liegt das wohl an dem Grade ihrer Verdichtung — eine ausserordentlich dunkle Nuancierung besitzen. Bei der künstlichen Färbung kommt dieser bald helle, bald dunklere Farbenton sehr zum Ausdruck. Eine besondere Affinität besitzt diese öartige Substanz zu

Kernfarbstoffen, so dass, wenn man überhaupt die Kerne in dem Gewebe darstellen will, man stets, und zwar meist sehr intensiv, diese Parasiten infolge dieser eigenartigen protoplasmatischen Substanz gefärbt erhält. Ich besitze Präparate, in denen der Parasit einen durchaus hellfarbigen, rosaroten Eindruck macht, während in anderen Gesichtsfeldern in demselben Präparate eine intensiv dunkelrote Tinktion Platz gegriffen hat. Aber dennoch sehen bei einwandsfreien Präparaten niemals diese ziemlich gleichmässig dunkel oder hell gefärbten Parasiten wie irgend eine leblose Masse, die sich tingiert hat, aus, sondern stets erblickt man die Membran, die sich in einem scharfen Saum von dem Protoplasma abhebt. Man sieht auch fast immer Fortsätze bei den Parasiten, und man erblickt in einer grossen Anzahl von ihnen den oder die Kerne. Ich glaube, dass alle diejenigen, die zunächst sich mit der Nachprüfung meiner Befunde beschäftigen werden, die Parasiten in der zweiten Hauptform in diesem soeben beschriebenen und auf Tafeln VIII—XI dargestellten Zustand sehen werden, und dass eine geraume Zeit noch vergehen würde, bis man ohne weiteren Angaben hierüber an dieser Stelle irgend eine Struktur dieser ölartigen protoplasmatischen Substanz würde erblicken können. Ich selbst habe eine grosse Reihe von Präparaten Monate hindurch betrachtet, bis ich erst bei einigen von ihnen mehr zufällig noch eine ganz feine Struktur in dieser protoplasmatischen, homogenen Masse beobachten konnte. Sodann freilich konnte ich sie bei fast allen Parasiten mit sehr starken Vergrösserungen erkennen. Diese Struktur ist einem äusserst feinen und äusserst kleinmaschigen Netz vergleichbar und tritt am Rande des Parasiten etwas deutlicher hervor, als in seinem Innern. Ich habe dieselbe in zarter Weise auf den Tafeln zur Anschauung zu bringen versucht, kann aber nicht sagen, ob mir ihre Darstellung ganz genau dem mikroskopischen Bilde entsprechend gelungen ist, da selbst bei einer sehr starken Vergrösserung diese Struktur eine äusserst feine ist.

Wenn ich nun eine genauere Beschreibung dieser zweiten Hauptformen der Parasiten geben sollte, so hätte ich nicht allzuviel demjenigen hinzuzufügen, was ich über die erste Hauptform der

Parasiten gesagt habe. Die einzelnen Bestandteile der Parasitenzelle bei ihrem Heranwachsen und bei der Entwicklung dieser, ihrer zweiten Hauptform sind kaum irgend welchen Unterschieden von den Vorgängen, wie wir sie bei der Entwicklung der ersten Hauptform kennen gelernt haben, unterworfen. Ihre Zellmembranen sind hier genau so beschaffen, wie dort. In jedem Entwicklungsstadium haben die Zellen hier freilich eine etwas stärkere Membran, so dass also beim Heranwachsen die Wand der Zellmembran nicht abnimmt. Im Gegenteil glaube ich bemerkt zu haben, dass sie bei vielen Parasiten mit der Grössenzunahme selbst auch noch etwas dickwandiger wird, so dass sie also in dieser Beziehung einen Gegensatz zu der Beschaffenheit der sehr dünnen Zellmembranen bei dem ersten Entwicklungsstadium aufweisen. Die Bewegungen und Fortsätze des Parasiten sind in gleicher Weise wie die ausführlich geschilderten von mannigfachster Art und Form; wir können daher all' die interessanten Parasitenbilder erblicken wie ich sie, wenn natürlich auch nur in beschränktem Umfange, in den Tafeln VIII—XI habe darstellen können. Nur finden wir bei dem Aussenden von Fortsätzen bei diesen, zur zweiten Entwicklungsform der Histosporidien gehörigen Zellen auffallenderweise, dass diese spitzen oder lappigen Fortsätze durch die eigentliche Zellmembran hindurchtreten können, während bei den, zu dem ersten Entwicklungstypus gehörigen Zellorganismen das Aussenden von „Fortsätzen“ stets nur von dem ganzen Zelleibe an dieser oder jener Stelle ihres Umfanges geschieht. Wir haben also im letzten Falle gar keine eigentlichen „Fortsätze“ nach bekannten Vorgängen bei den Rhizopoden, sondern nur ein Ausstülpfen von Teilen des Zellkörpers, während das eigentümliche Protoplasma der zweiten Formen selbständig Ausstülpungen, d. h. also wirkliche Fortsätze, vornehmen kann. Welcher Art diese Ausstülpungen bzw. Fortsätze sind, habe ich bei Gelegenheit der allgemeinen Besprechung der „äusseren Formveränderungen“ der Parasiten bereits besprochen. Von Interesse ist es, dass diese spitzen oder lappigen Fortsätze des Protoplasmas jedoch meist nicht durch die äussere Zellmembran hindurchtritt, sondern nur durch die eigentliche Zellmembran. Aber es kommt auch vor, dass sie sich ausserhalb der äusseren Zellmembran der

Parasiten weit in das umliegende Körpergewebe hinein ganz frei erstrecken (z. B. Fig. 23, Tafel VIII—IV).

Über die Eigenheit des Protoplasmas, dessen Beschaffenheit ja die zweite Hauptform des Parasiten nur bedingt und ausmacht, habe ich schon gesprochen. Ich habe die Substanz, welche dieselbe darstellt, als eine öltartige bezeichnet, weil sie mir diesem Stoff nach ihrem Aussehen im ungefärbten Präparate und besonders nach den Beobachtungen, die ich bei den, in der Leibeshöhle von Cyclopiden und Daphniden teilweise frei vorkommenden Parasiten anstellen konnte, am nächsten zu stehen schien. Mit Osmiumsäure wird diese Substanz, falls in den Parasitenzelleibern nicht irgendwelche Degenerationen vorkommen, nicht schwarz gefärbt, so dass sie sich also von Fett, das in dem Gewebe vorhanden ist, ohne weiteres hierdurch unterscheidet. Eine weitere chemische Reaktion habe ich nicht zur genauen Bestimmung dieser Substanz anstellen können, da die angewandten Fixationsmittel ja bereits einen so erheblichen Einfluss auf dieselbe ausüben, dass irgendwelche sichere Resultate hierbei überhaupt nicht zu erwarten waren.

Auch die bei Cyclops und Daphnia (den zweiten Wirtstieren, Zwischenwirten) zu findenden Parasiten geben bei dem Auftreten dieser Formen nicht die Möglichkeit, diese eigenartige protoplasmatische Substanz auf ihre genaueste chemische Zusammensetzung zu prüfen, da, trotz vorsichtigster Massnahmen, die Parasiten selbst ausserhalb dieser kleinen Wassertiere zu erhalten mir bisher nicht gelungen ist. Die Zellmembran der Histosporidien geht auch hier, sobald letztere ausserhalb ihres Wirtes gelangen, sofort zugrunde und mit ihr die Parasiten selbst. Ich musste daher auch diese Wassertiere zur Feststellung des Vorkommens der Parasiten in ihnen und zur Beobachtung ihrer weiteren Entwicklung ausserhalb des Gewebes mit den angegebenen Methoden sogleich fixieren.

Wenn ich also diese eigenartige Plasmasubstanz der Histosporidien, die ihre zweite Entwicklungsform ausmacht, als eine öltartige bezeichne, so muss ich dies mehr auf Grund meiner, auf dem mikroskopischen Blick beruhenden Anschauungen tun, als durch die

Feststellung vermittelt chemischer Reagentien. — Dieses einheitliche Protoplasma hebt sich nun stets in einem scharfen hellen Saum von der eigentlichen Zellmembran des Parasiten ab, wie wir das gleichfalls ja schon bei der ersten Form des Parasiten gesehen haben. Freilich ist hier insofern ein Unterschied noch zu konstatieren, als die ölartige, protoplasmatische Masse nicht an Dichtigkeit in dem jedesmaligen Parasitenzelleib selbst wechselt, indem sie an dieser Stelle fehlt und an jener Stelle in gehäufter Masse vorkommt, oder gar in der Weise, dass, wie bei der ersten Hauptform, das Zentrum leer und in der Peripherie das Plasma gedrängt erscheint; vielmehr füllt die ölartige protoplasmatische Masse stets gleichmässig den Inhalt des Parasiten aus und grenzt sich bei noch so verschiedenen Lokomotions- und Grössenveränderungen von der Zellmembran stets durch einen hellen, zarten Saum ab.

Über den Kern dieser Parasitenzellen kann ich nichts Besonderes aussagen, da er gleichfalls einen kleinen, homogenen Kernpunkt ohne Kernmembran darstellt; nur scheint es von Beachtung, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Parasiten, besonders bei grösseren und heranwachsenden Formen, eine Scheidung zwischen Kern und Protoplasma nicht statthat, und eine Zone (Kernsaft), wie sonst bei den geschilderten Formen, bei dieser zweiten Hauptform der Parasiten meist nicht zutage tritt. Es ist daher auch in vielen Fällen schwer, den Kern sichtbar zu machen, bzw. zu finden. Aber dennoch lässt er sich mit einiger Mühe darstellen. In denjenigen Parasitenzellen, in denen der Kern in seinem charakterisierten Bau zu sehen ist, (z. B. Fig. 16 u. 36, Tafel VIII—IX), fällt derselbe natürlich sofort ins Auge.

Die Fortpflanzung der Histosporidien in ihrer zweiten Hauptform bedarf im Anschluss an das, was ich bei dem ersten Entwicklungstypus der Parasiten besprochen habe, nur einiger Worte. Eine direkte Teilung kommt bei den kleinsten Parasiten vor, ist aber nicht zur Erhaltung ihrer Art die Regel. Sie verläuft in durchaus einfacher Weise, wie ich das bereits geschildert habe. (S. 180 ff.)

Was die Bildung von jungen Histosporidienformen bei dieser Entwicklungsart der Parasiten anbetrifft, so geht dieselbe nach meinen

Beobachtungen in ziemlich genau derselben Weise vor sich, wie bei der vorher beschriebenen Fortpflanzung der von mir so bezeichneten ersten Hauptform der Histosporidien. Man kann freilich an ihnen bei weitem nicht so deutlich und erkennbar, wie bei dem ersten Entwicklungstypus, diese Entstehung der jungen Formen in ihren einzelnen Phasen beobachten, da die dunkle Färbung des ganzen Parasiten selbst bei noch so vorsichtiger Anwendung von Farbstoffen einer genauesten Erkennung und Unterscheidung der einzelnen Formationen Schwierigkeiten bereitet. Aber dennoch vermag man besonders da, wo in den jungen Parasitenformen sich wieder neue Kerne bilden, zu beobachten, wie aus der Umbildung des Kerns der junge Parasit hervorgegangen ist, was wiederum durchaus in gleicher Weise verläuft, wie wir es bei der ersten Hauptform des Parasiten gesehen haben. Eine grosse Schwierigkeit zur Darstellung dieser Tatsachen entsteht ferner bei dem allmählichen Heranwachsen dieses jungen Parasiten dadurch, dass genau wie der Mutterparasit auch die neu entstandenen Formen dieselbe ölige, protoplasmatische Substanz besitzen, die sich in gleicher Weise bei Mutter- und Tochterzelle färbt, nur mit dem Unterschied, dass letztere vielfach einen etwas dunkleren Ton annimmt. Während man daher bei dem ersten Entwicklungstypus der Histosporidien im Innern der ein feinkörniges und sehr hell gefärbtes Protoplasma enthaltenden Parasitenzellen die jungen Formen durch diese neu sich bildende eigentümliche protoplasmatische Substanz sehr gut unterscheiden und in den Präparaten sehen konnte, ist dies bei dem Entwicklungstypus der Parasiten in ihrer zweiten Hauptform, in welcher ja der ganze Parasit diese ölartige, protoplasmatische Substanz enthält, bei weitem schwieriger, oft unmöglich. Man kann daher vielfach trotz genauesten Zusehens und auch starker Vergrösserungen bei der Bildung junger Formen nur eine dunklere Färbung im Innern des ganzen Parasiten erzielen, im Gegensatz zu der peripheren Zone, wie ich das auch an einzelnen Figuren (Fig. 13, 14, 19—23, 25, 32 u. a., Tafel VIII—IX) darzustellen versucht habe.

Die Anzahl der neu entstehenden Keime in den ausgewachsenen parasitären Organismen dieses zweiten Entwicklungstypus ist eine eben-

sowenig konstante, wie bei der ersten Hauptform. So zeigt Fig. 34, Tafel VIII—IX eine grössere Zahl sich bildender junger, kleiner Parasiten, während in vielen anderen dargestellten Abbildungen nur ein bis zwei jugendliche Stadien eine neue Generation vertreten.

Von grösserer Bedeutung bei diesen zweiten Hauptformen sind die Abschnürungen bzw. Zerschnürungen der Parasiten, die man hier häufiger antrifft, als bei der ersten Hauptform; besonders bei den noch zu beschreibenden Riesenparasiten findet durch das, immer mehr umgebende und umdrängende Gewebe eine allmähliche Abschnürung kleiner Zellteile, die sich dann wieder zu eigenen parasitären Organismen formen können, statt. Auch dieser Vorgang spielt sich in der ähnlichen Form ab, wie wir sie bei den Abschnürungen des ersten Entwicklungstypus kennen gelernt haben. Da, wo ein Kern bzw. ein junger Keim in dem abgeschnürten Zellteil enthalten ist, vermag auch hier der Parasit gegen die andrängenden Gewebelemente Stand zu halten, nach dieser oder jenen freien Seite im Gewebe wieder auszuwachsen oder den jungen Keim zu einem neuen Parasiten ausreifen zu lassen, während abgeschnürte kernlose zelluläre Formen der Parasiten schnell zugrunde gehen.

Mit diesen Mitteilungen würde die Schilderung der zweiten Hauptform unserer Parasiten wohl zur Kenntnis derselben genügen, und sich die Schilderung der einzelnen, durch Lokomotionsveränderungen und Aussenden von Fortsätzen u. a. entstehenden mannigfachen Bilder erübrigen, da sich dieselben ja in ähnlicher Weise bei der ersten Hauptform abspielen, wenn nicht noch ein Moment hinzukäme, das sowohl von allgemeinem Interesse ist, als auch mir deswegen von spezieller Bedeutung erscheint, weil es für die Beantwortung der Entstehung der verschiedenartigen Geschwülste (besonders noch an ein- und denselben Individuen) in Betracht kommt; freilich vermag ich selbst beim Niederschreiben dieser Zeilen, trotz zahlreicher Untersuchungen, nicht mit aller Sicherheit genau anzugeben, in welcher Weise sich dieses Moment abspielt. Wenn wir einen Blick auf die Tafeln VIII—IX und X—XI werfen, so sehen wir, dass fast alle Parasitenzellen zunächst eine Zellmembran besitzen, die ich als die eigentliche Zellmembran des Parasiten bezeichnen möchte, und

die, wie schon bemerkt, sich in einem feinen Saum von dem Protoplasma abhebt; wir sehen aber ferner, dass sich in einem gewissen Abstände von dieser Zellmembran und vielfach im ganzen Umriss in gleichem Abstände von ihr und in der gleichen Form, wie sie selbst verlaufend eine zweite Zellmembran befindet, die freilich nur aus einem feinen, zarten Saum besteht und sonst keine weiteren Merkmale aufweist. Der Abstand dieser Zellmembran, die ich als die äussere bezeichnen möchte, kann von der eigentlichen Zellmembran des Parasiten ein so bedeutender sein, dass um den Parasiten ein heller, breitklaffender Raum entsteht. Bei nicht genügender Übung und nicht ganz sorgfältigen Präparaten täuscht das mikroskopische Bild eines, solche Parasitenzellen enthaltenden Gesichtsfeldes sogar einen leeren Raum vor, in dem nur irgend eine homogene Masse vorhanden zu sein scheint. Je grösser der Parasit, desto grösser ist auch oft der Zwischenraum zwischen seiner eigentlichen und der äusseren Zellmembran. In manchen Fällen färbt sich dieser Zwischenraum zwischen der äusseren und der eigentlichen Zellmembran des Parasiten — dieselbe Tinktion (Safranin) vorausgesetzt — mit einem mattrosa Schimmer, besonders derjenige Teil des leeren Raums, der der äusseren Zellmembran am meisten zuliegt. Die Figuren 12—39 auf Tafel VIII—IX veranschaulichen dies möglichst naturgetreu.

Wenn ich nun die Angabe dieser Tatsache als bedeutungsvoll hervorhebe, so kann ich, wie oben erwähnt, nicht mit voller Sicherheit die Art der Entstehung dieser äusseren Zellmembran immer feststellen. Es gibt hierfür nur zwei Möglichkeiten; entweder die äussere Zellmembran ist bereits primär um den Parasiten, d. h. um seine eigentliche Zellmembran vorhanden, oder sie wird nachträglich vom Parasiten gebildet. In dem ersteren Falle liegt die Annahme nahe, die mir zuerst als die wahrscheinlichste erschien, dass der ganze zweite Entwicklungstypus der Parasiten überhaupt erst aus dem ersten hervorgegangen ist und bei dieser oder jener Art (vergl. unten) der Gattung *Histosporidium* nicht selbständig, d. h. a priori im Gewebe sich bildet. Denn wir haben gesehen, dass im Verlaufe des ersten Entwicklungstypus der heranwachsenden und herangewachsenen Formen bei Entstehung der kleinen Parasiten die jungen Keime mit Hilfe einer

ölartigen, protoplasmatischen Substanz, die aus dem körnigen Protoplasma der Mutterzelle sich ableiten lässt, gebildet werden. Wenn wir nun der Vorstellung folgen, dass diese kleinen, neugebildeten Formen grösser werden und zwar derartig, dass ihr eigenartiges Protoplasma seine Beschaffenheit stets bei weiterem Wachstum beibehält, nachdem aus ihm die Zellmembran des jungen Parasiten hervorgegangen ist, während das körnige Protoplasma der Mutterzelle, wie das auch tatsächlich bei vielen Zellen der Fall ist, schwindet, so würden wir die Parasiten in dem Zustande erhalten, wie sie uns der zweite Entwicklungstypus veranschaulicht, d. h. mit derjenigen Zellmembran, welche die neugebildete eigentliche Zellmembran darstellt, und mit der äusseren Zellmembran, welche die Zellmembran der Mutterzelle wäre. Dieser Vorstellung widerspricht freilich die Tatsache, dass man in einer grossen Anzahl dieser Parasitenzellen die äussere Zellmembran fast genau von derselben äusseren Form findet, wie die eigentliche Zellmembran des Parasiten; hat der Parasit und seine eigentliche Zellmembran eine Schlauchform, so zeigt dieselbe Form auch die äussere Zellmembran; hat sie eine kreisrunde Beschaffenheit, so bildet wiederum auch die äussere Membran einen Zirkel; ja selbst die kleinen charakteristischen Einknickungen unseres Parasiten werden von der äusseren Zellmembran in ihrem Verlaufe meist an der gleichen Stelle wiedergegeben (vgl. die Abbildungen). Es scheint schwer, bei dieser Voraussetzung zu glauben, dass nachträglich die ursprüngliche Zellmembran der Mutterzelle, d. h. also unsere äussere Zellmembran, entsprechend der eigentlichen Zellform des Parasiten, ihre äussere Form gestalten würde. Andererseits liegt die Möglichkeit vor, dass der neugebildete, heranwachsende Parasit diejenige Form anzunehmen bestrebt ist, welche die Mutterzelle besessen hat. Wenn ich daher diese Frage, wann und bei welchen Parasiten die äussere Zellmembran die Membran des Mutterzelleibes darstellt, nicht mit Sicherheit entscheide, so käme noch für die Ansicht, dass die äussere Zellmembran auch erst sekundär im Gewebe entstehen könnte, das Faktum zur Geltung, dass der Parasit bei einer Art der Gattung *Histosporidium* in seiner zweiten Entwicklungsform von vornherein

im Gewebe vorkommen und vollständig unabhängig von der ersten Entwicklungsform sich zu einem selbständigen Typus entwickeln kann. Es würde dann die äussere Zellmembran zu weiterem Schutze gegen das Andringen und gegen den Angriff des Gewebes und der Gewebszellkerne dienen, was ja bei dem steten Kampfe des Gewebes gegen die Parasiten durchaus verständlich ist.

Die Entscheidung ob die Formen dieses Entwicklungstypus, die ich also als die zweiten Hauptformen von der vorher geschilderten unterschieden habe, aus dem ersten Typus hervorgegangen sein kann, musste nun, was ja aus dem Gesagten resultiert, für die gesamte Entwicklung der Erreger der Geschwülste, als auch für die Erschliessung des Gewebes der Geschwülste selbst von einschneidender Bedeutung sein. Denn, da dieser von dem ersten Entwicklungstypus so verschiedenartige zweite Entwicklungstypus der Parasiten ja wiederum die Ursache war, weshalb man so ganz und gar nicht den eigentlichen Bau und die eigentliche Beschaffenheit des Gewebes der Geschwülste erkannt hat, und da gerade die Histosporidien durch die Bildung dieser eigentümlichen protoplasmatischen Substanz alle möglichen, weiteren diagnostischen Irrtümer in der Histologie hervorgerufen haben, so war die Entscheidung, ob wir es hier mit zwei, vollständig verschiedenen Parasiten zu tun haben, oder nur mit einem, der zwei differente Entwicklungstypen aufwies, ebenso schwierig wie bedeutungsvoll. Freilich konnte diese Entscheidung, ob wir es mit ursprünglich nur einem Parasiten zu tun haben, mit voller Sicherheit für diese Ansicht ausfallen, da, wie z. B. Tafeln VI—VII und VIII—IX zeigen, man ganz deutlich das Entstehen der zweiten Entwicklungsform aus der ersten durch die Übergangsbilder beim Heranwachsen der kleinen Parasiten und Umwandlung des Protoplasmas in denselben Präparaten, ja sogar in denselben Gesichtsfeldern verfolgen kann. Es handelt sich also in jedem Falle nur um ein und denselben Parasiten, der jedoch zwei derartig verschiedene Entwicklungstypen aufweisen kann.¹⁾ Dass also die Parasiten des zweiten Entwicklungstypus aus dem ersten hervorgehen können, ist wohl ohne weiteres

¹⁾ Vgl. das in dem Abschnitte: „Einteilung der Histosporidien“ hierüber gesagte, S. 143 ff.

nach der Schilderung der Entstehung der jungen Keime anzunehmen. Andererseits gab mir das Faktum, dass die von mir so bezeichneten zweiten Hauptformen der Gattung Histosporidium sich in bestimmten Geschwülsten von vornherein als ein selbständiger Typus unserer Parasiten im Gewebe entwickeln, den Anlass, zu erkennen, dass wir mehr als eine Art der Gattung Histosporidium besitzen. In vielen Geschwülsten habe ich beide Typen bei sorgfältigem Suchen antreffen können, wobei freilich entweder der erste oder der zweite Typus bedeutend prävalierte. Auf diese Weise gelangte ich dann durch den Modus der Entstehung des zweiten Entwicklungstypus unserer Parasiten zu dem Urteil, dass die Unterscheidung der so verschiedenen Formen beider Typen, bzw. das Prävalieren des einen oder des anderen Typus ausschlaggebend für die von mir aufgestellten Arten der Gattung Histosporidium ist. Da ich mit diesen Bemerkungen zur Besprechung der Unterscheidung der Arten der Gattung Histosporidium komme, so möchte ich, zumal hierdurch auch die ganze Frage nach der Entstehung und dem Verlauf der Verschiedenartigkeit des Gewebes aller Geschwülste bereits aufgerollt wird, noch die von mir so bezeichneten „Riesenformen“, die hauptsächlich eine Art der Gattung Histosporidium charakterisieren, im Anschluss hieran skizzieren, da sie sich in die Gruppe des zweiten Entwicklungstypus der Erreger der Geschwülste einfügen. Es ist um so erforderlicher, zuerst diese, durch ihre Grösse auffallenden Parasiten noch zu betrachten, bevor die Klassifikation der verschiedenen Arten der Gattung Histosporidium vorgenommen wird, weil wir nur auf Grund der gemeinsamen Betrachtung aller, in dem Gewebe der Geschwülste sich darbietenden parasitären Zellformationen die genaueste Entwicklung dieser erbittertsten Feinde des Menschengeschlechts überhaupt verfolgen und erst dann eine Differenzierung der einzelnen Arten bzw. ihre Bestimmung nach der vorher aufgestellten Einteilung unserer neuen Sporozoengattung vornehmen können.

Riesenformen der Histosporidien.

Die Riesenformen der Histosporidien schliessen sich deswegen an die Schilderung der Entwicklung der zweiten Hauptform der

Histosporidien an, weil gerade das Protoplasma der Parasiten auch bei diesem ausserordentlichen Wachstum im Gewebe von derjenigen Beschaffenheit ist, welche die zweite Hauptform der Histosporidien überhaupt charakterisiert. Jedoch ist dies nicht immer der Fall. Vielmehr können auch die Histosporidien bei der Entwicklung ihrer ersten Hauptform eine so ausserordentliche Grösse erreichen, dass man auch schon bei dem ersten Entwicklungstypus, d. h. bei denjenigen Parasiten, in denen das Protoplasma nicht von einer ölartigen, sondern von der gewöhnlichen körnigen Beschaffenheit ist, von Riesenformen sprechen kann. Besonders in „Adenomen“ finden sich derartige, zu der ersten Hauptform der Histosporidien gehörende grosse Formen, die man gleichfalls als Riesenparasiten bezeichnen muss. Aber dennoch zeigt sich, dass in den meisten Geschwülsten, besonders in den angeblichen und sogenannten „Lymph“- und „Blutgefässgeschwülsten“, das Protoplasma des Parasiten da, wo er zu so erheblicher Grösse heranwächst, fast stets aus dieser ölartigen beinahe homogenen Substanz besteht, so dass man die sporozoären Riesenformen gerade infolge der Beschaffenheit dieses eigenartigen und bereits besprochenen Protoplasmas am auffälligsten erblickt.

Wenn ich mit diesen wenigen Worten das Wesentliche der von mir so bezeichneten Riesenformen der Histosporidien charakterisiert habe, so zeigt sich bei der Besprechung der Bestandteile dieser grossen parasitären Organismen und bei der Besprechung ihrer Entwicklung wie ihrer Fortpflanzung, dass dieselben, abgesehen von dem Riesenwuchs, kaum irgendwelche erheblichen Unterschiede von den bisher geschilderten Entwicklungsformen der Histosporidien aufweisen, nur dass man bei ihnen alles, was ich bisher über die Entwicklung der Histosporidien mitgeteilt habe, in vergrössertem Massstabe, d. h. viel deutlicher und in viel häufigerer Art beobachten kann. Wir sehen z. B. in vielen dieser grossen Parasiten breitlappige Fortsätze, entsprechend dem riesigen Umfang der Parasiten gleichfalls von erheblicher Dimension. (Fig. 1—3, Tafeln XVIII und XIX.) Diese breiten, lappigen Fortsätze zeigen niemals eine Struktur und färben sich erheblich schwächer, als der Parasit selbst. Wir sehen ferner die Zellmembran (eigentliche Zellmembran) des Parasiten, in vielen

Fällen entsprechend seinem Umfange auch etwas dickwandiger, als wir sie sonst beobachten konnten, aber stets sich noch in einem scharfen Saum bei den unversehrten Formen von dem protoplasmatischen Inhalt abheben. Desgleichen können wir auch hier eine eigentliche und eine äussere Zellmembran konstatieren; letztere ist dann durch die Parasiten selbst geschaffen; schliesslich bemerken wir auch bei diesen Zellmembranen derartige, in das Innere des Zelleibes verlaufende Unterbrechungen, wie wir sie bei Besprechung der Formveränderungen der Erreger der Geschwülste kennen gelernt und durch die Fig. 35, 40 u. a. der Tafeln VIII—IX bereits bei kleinen Parasitenzellen beobachtet haben. (Fig. 3, 4 u. a. Tafeln XVIII—XIX.)

Auch die Bewegungen der Parasiten sind im allgemeinen die gleichen, wie bei den, im Verhältnis zu ihnen, kleineren Formen, denn auch hier ist der Parasit wieder bestrebt, nach einer Seite hin eine mehr oder minder starke Einbiegung, die bei der Grösse der Parasiten freilich an mehreren Stellen des Zellumfangs zugleich auftreten kann, vorzunehmen.

Wenn wir die gesamten Bilder derjenigen Tafeln (XVIII bis XIX), welche die Riesenformen der Histosporidien veranschaulichen, oberflächlich betrachten, so wird uns die Mannigfaltigkeit der dargestellten Formen sowohl in bezug auf ihre äusseren Verschiedenheiten, als auch auf ihren wechselnden Inhalt wohl ganz besonders bunt erscheinen, und wir dieses oder jenes sich darbietende Bild unter die gewöhnliche Vorstellung der uns bisher bekannten Entwicklung der Parasiten zunächst nicht gleich unterbringen können. Sehen wir uns aber genauer diese Verschiedenheiten der dargestellten Figuren an, und vergleichen wir dieselben mit dem, was wir bisher über die Entwicklung der Histosporidien wissen, eingehender, so finden wir, dass genau dieselben Gesetze, die sich vorher bei der Fortpflanzung der Histosporidien aufstellen liessen, auch für die Entwicklung dieser Riesenformen zutreffen.

Es stellt daher nicht nur die Verschiedenheit des äusseren Baues dieser Riesenparasiten genau dieselben Vorgänge bei ihrer Entwicklung dar, wie wir sie bereits kennen, sondern es zeigt sich auch, dass ihr

wechselnder Inhalt gleichfalls eine uns bereits bekannte Erscheinung bei der Fortpflanzung der Erreger der Geschwülste ist. So sehen wir vor allem in fast allen Abbildungen der Tafeln XVIII—XIX eine Bildung von jungen Formen in den parasitären Mutterzellen, die natürlich, entsprechend der Grösse der Parasiten selbst, auch ihrerseits innerhalb des mütterlichen Zelleibes zu ausserordentlichem Umfange bereits heranwachsen können. Die Art der Reifung der jungen parasitären Keime in den Riesenparasiten dürfte wohl näher anzugeben sich erübrigen, da sie in genau derselben Weise verläuft, wie wir sie bei der Entwicklung der ersten und zweiten Hauptform der Histosporidien kennen gelernt haben. Hier wie dort entstehen die jungen Keime durch Volumzunahme des Kernes bzw. der Kerne.

Die Anzahl der entstehenden Keime ist entsprechend der Grösse der Parasiten auch eine erheblichere, als wir sie bei der gewöhnlichen Grösse der Histosporidien gefunden haben; ebenso steht es durchaus im Verhältnis zu dieser riesenhaften Ausdehnung der Parasiten im Gewebe, dass auch die jungen, sich bildenden Parasitenformen bereits eine recht erhebliche Grösse, noch bevor die Mutterzelle ganz zerfallen ist, erreichen können. Ja, die Fortsätze und Ausläufer der inzwischen in dem mütterlichen Zellorganismus herangewachsenen Sporozoen können schon eine so erhebliche Ausdehnung haben, dass man geneigt ist, die im Gewebe gebildete sekundäre Generation als die eigentliche und ursprüngliche anzusehen (vgl. z. B. Fig. 6, Tafeln XVIII—XIX). Von weiterem Interesse ist, dass die in dem mütterlichen sporozoären Zellorganismus gebildeten, kleinen Parasiten auch eine äussere Membran auszuschleiden vermögen (vgl. das Vorhergesagte), so dass bei fernerm Vordringen und Eindringen der Gewebelemente in die Parasiten, durch welche der mütterliche Parasit schliesslich in vielen Fällen zum Verfall gebracht wird, dann der neu gebildete Keim schon umschlossen von dieser äusseren Membran erhalten bleibt. Diese, eine zweite Generation darstellenden Parasiten können ihrerseits, noch bevor die Mutterzelle ganz zugrunde gegangen ist, wiederum von neuem Parasiten bilden, wodurch wir eine dritte Generation besitzen — eine Erscheinung, die wir auch noch

bei der Entwicklung der Erreger der Tumoren in den Hautgeschwülsten kennen lernen werden. Durch die Möglichkeit des Entstehens aller Grössenformen auch in dieser zweiten Generation, die durch das innerhalb des parasitären Mutterzelleibes eintretende Wachstum gezeitigt werden, haben wir daher in ein und demselben Riesenparasiten eine ausserordentlich bunte Abwechslung kleinerer und grösserer Zellenbilder, welche regellos, hier und da zerstreut, bald nahe an der Peripherie, bald zu kleineren Gruppen zusammenliegend, bald einzeln sich in grösserem Umfange darbietend, alle ursprünglich in genau derselben Weise als neue Keime von dem Mutterparasiten im Gewebe gebildet worden sind, wie ich sie vorher ausführlich bei der Produktion junger Keime geschildert habe und welche dann nach ihrer völligen Reifung eine differente Gestalt wiederum zur Schau tragen. Und so bietet das bald schnellere, bald langsamere Heranwachsen der jungen Keime, die auch nun ihrerseits von neuem in durchaus verschiedenartiger Weise die bekannten Fortsätze und Ausstülpungen vornehmen können, im Verein mit ihrer wechselnden Grösse ein für das Auge zunächst befremdendes und auffallendes Bild. Dieses auffallende Bild gewinnt noch an Buntheit und Mannigfaltigkeit, sobald sich die Degenerationsformen bzw. ein allmähliges Zugrundegehen der riesenhaften, mütterlichen parasitären Zelle einstellt, worauf wir noch in einem speziellen Abschnitte bei Gelegenheit der Besprechung der Degenerationsformen unserer Parasiten zurückkommen.

Die Abschnürungen bzw. Zerschnürungen dieser Riesenformen der Histosporidien, durch welche ihr grosser Zelleib in mehrere Zellteile sich auflöst, die freilich immer noch selbst eine erhebliche Ausdehnung besitzen können, haben für den Bau bestimmter Geschwülste eine besondere Bedeutung. Die Art dieses Vorganges spielt sich in gleicher Weise ab, wie bereits bei den kleineren Formen geschildert ist. Denn, wenn wir sehen, dass z. B. Riesenparasiten der Tafeln XVIII—XIX in mehrere, gleichfalls noch sehr grosse Parasiten sich abschnüren; wenn wir beobachten, dass die hierdurch entstehenden neuen Parasitenformen in ihrer Grösse und in ihrer Form voneinander durchaus verschieden sind, so zeigt der Vergleich mit be-

kannten Vorgängen von kleineren Zellparasiten die Tatsache, dass auch hier, bedingt und hervorgerufen durch das andringende und in die Parasiten eindringende Gewebe, eine Abschnürung von parasitären Zellteilen stattfindet, die ihrerseits wiederum sich zu selbständigen Organismen formen, wie wir das z. B. bei den Figuren 6 und 7 der Tafeln VI—VII verfolgen konnten. Ein Unterschied besteht wohl nur darin, dass die riesenhafte Grösse der Parasiten eine Abschnürung von mehreren Organismen ermöglicht, so dass dadurch zugleich an Stelle eines grossen Parasiten mehrere Zellen entstehen. In welcher Weise diese Abschnürung durch das Gewebe vor sich geht, können wir bei diesen Riesenformen durch Schnittserien besonders anschaulich verfolgen; so ist z. B. Fig. 3 auf Tafel XVIII—XIX in der Weise entstanden, dass bei dem Parasiten, der in Fig. 2 dargestellt wird, das Gewebe bzw. die Gewebszellkerne an einer bestimmten Stelle von beiden Seiten mehr und mehr vordringen und so allmählich eine Trennung des Parasitenleibes in zwei ungleiche Parasiten verursachen. In ähnlicher Weise finden wir auch bei sehr grossen Parasitenzellen, die zu dem ersten Entwicklungstypus der Histosporidien gehören, eine Abschnürung bzw. Durchschnürung eines ursprünglich einheitlichen Parasiten, in zwei ungleich grosse (in den Fig. 27 und 28 der Tafeln XVI—XVII dargestellt). Auch hier deutet die Einkerbung in Fig. 27 bereits die Stelle an, wo ein weiteres Vordringen der Zellkerne stattfindet, und von wo aus dann durch Abschnüren von seiten der Zellmembran des Parasiten nach erneutem Ansturm und Eindringen der Gewebszellkerne die Trennung des Protisten in zwei Zelleibe eintreten wird. (Vgl. auch Fig. 24 der Tafeln XVI—XVII.)

Entwicklung der Histosporidien in der Haut.

Nachdem wir so die gesamte Entwicklung der Erreger der Geschwülste besprochen haben, sowohl in ihrer ersten Hauptform als auch in ihrer zweiten Hauptform — beide Formen unterscheiden sich nur durch die verschiedenartige Bildung ihres Protoplasmas —, nachdem wir ihre Riesenformen kennen gelernt haben, dürfte es nunmehr angebracht sein, auf Grund aller dieser Kenntnisse

über die gesamte Entwicklung der Parasiten innerhalb des Gewebes eine Einteilung und Unterscheidung der Arten dieser neuen, den Menschen und Säugetieren so gefährlichen Sporozoengattung vorzunehmen, wenn nicht die Entwicklung, die die Histosporidien in der Haut durchmachen, noch eine kurze besondere Besprechung erfordern würde. Es ist ja bekannt, dass gerade die Hautgeschwülste trotz des verschiedenen Baues, den sie gleichfalls wie alle Geschwülste annehmen können, dennoch hauptsächlich ein Charakteristikum in der grossen Mehrzahl dadurch gemeinsam haben, dass das oberflächliche Epithel, welches hierzu vor anderen Epithelien besonders diese Fähigkeit besitzt, sich verhornt; und gerade diese Tatsache ist es, welche den sonstigen, in allen Geschwülsten, sei es in dieser oder jener Gestalt, doch stets gleichmässig wiederkehrenden Parasitenbildern bei den Hautgeschwülsten noch eine etwas andere Entwicklung gibt und auch einen von den bekannten Vorgängen ein wenig abweichenden Bau bedingt. Während wir nämlich bei der bisherigen Entwicklung des Parasiten gesehen haben, dass sich eine junge Generation bildet, die dann ihrerseits nach der Degeneration der Mutterzelle zu grossen Formen heranwächst, um von neuem junge Keime zu erzeugen usf., beobachten wir bei Hautkrebsen z. B., dass die jungen, in der Mutterzelle entstehenden Parasitenformen wiederum in sich neue Parasiten bilden können, ohne dass die Mutterzelle bereits zerfällt oder zerfallen ist. Vielmehr bleibt die Membran des mütterlichen parasitären Organismus fast stets noch erhalten und bietet so einen besonders kräftigen Schutz gegen die weitere Entwicklung der kleinen Keime. Dieser Schutz, den die Parasiten durch Erhaltung der Zellmembran des mütterlichen Organismus besitzen, ist hier besonders deswegen notwendig, weil die Pflasterzellen des Epithels durch die Möglichkeit ihrer Verhornung einen vollständigen Ein- und Abschluss der Parasiten bewirken können, der so weit geht, dass der einzelne parasitäre Organismus vielleicht auch selbst nach Bildung einer neuen Generation zugrunde gehen müsste, wenn er nicht imstande wäre, sich durch eine so vorgenommene Einkapselung dieser ihn umschliessenden und sich verhornenden Epithelien zu erwehren.

Der Unterschied zwischen der Entwicklung unserer Parasiten in der Haut und derjenigen in den anderen Gewebsarten dürfte also wohl dadurch sein besonderes Gepräge erhalten, dass der sich in der Mutterzelle neubildende junge Parasit, ohne zu besonderen grösseren Formen heranzuwachsen, bereits bestrebt ist, wieder neue Formen zur Erhaltung seiner Art in sich hervorzubringen. Haben wir also immer wieder neue, sich bildende junge Keime in einer ursprünglichen Mutterzelle, so zeigen die zum Teil nur übrig gebliebenen Membranen uns an, wieviel Generationen in einem solchen parasitären Organismus entstanden sind. Man darf nicht etwa glauben, dass der Parasit hier eine Anzahl Membranen ausgeschieden hat, die, wie sie z. B. Fig. 37 der Tafeln XII und XIII darstellt, fast eine konzentrische Lage haben; vielmehr sind diese Membranen nur von den ursprünglichen und sich von neuem vermehrenden Parasiten immer ihre eigentlichen und restierenden Zellmembranen. Es ist hierbei durchaus nicht ganz ungewöhnlich, dass sich mehr als drei Generationen bilden, wie das ja auch die einzelnen Figuren 10 u. ff. der Tafeln XII und XIII zeigen. In derartigen Fällen finden wir dann hier und da eine grosse Anzahl solcher ineinander geschachtelter Konturen, welche die gesamte Zahl der neu entstandenen und entstehenden Parasiten darstellen. Innerhalb dieser Konturen zeigt der parasitäre Organismus oft ganz besonders lebhafte Bewegungen, wie wir das in vorzüglicher Weise in Fig. 42 derselben Tafel (Tafeln XII und XIII) beobachten können. Auch hier ist die äussere Zellmembran des mütterlichen Organismus vollständig erhalten und schützt die neu gebildeten, bereits grossen Formen vor den andringenden und sie einschliessenden Plattenepithelien. Auch hier hat sich bereits in dieser zweiten Generation eine dritte und (bei dem unteren Parasiten) noch eine vierte Generation gebildet, während zu gleicher Zeit die Lebensfähigkeit der älteren Individuen durch ihre sehr lebhaften Fortsätze, die sie nach allen Seiten hin aussenden, angezeigt wird.

Die Art und Weise der Entstehung junger Formen in den einzelnen Individuen bei der Entwicklung der Histosporidien in der Haut ist durchaus analog der bereits bekannten Entwicklung in

anderen Gewebsarten, freilich mit dem Unterschied, dass in den meisten Fällen bei derselben Generation nur ein oder zwei neue Individuen sich bilden; jedoch ist dies nicht regelmässig der Fall, wie Fig. 9, 17 u. a. der Tafeln XII und XIII veranschaulichen. Das Protoplasma dieser Organismen ist das gleiche, wie dasjenige, welches die zweite Entwicklungsform der Parasiten charakterisiert. Besonders auffällig tritt dies in den „böartigen“ Hautgeschwülsten hervor. Jedoch können sich auch hier Parasitenzellen vorfinden, deren Protoplasma eine sehr feinkörnige Beschaffenheit hat, vor allem da, wo noch keine Verhornung der sie umgebenden Plattenepithelien eingetreten ist (Fig. 14 der Tafeln XII—XIII).

Freilich darf nicht etwa angenommen werden, dass nur in dieser soeben besprochenen Art die Entwicklung der Erreger der Geschwülste in der Haut vor sich gehe, vielmehr kommt es auch hier darauf an, welche Art der Gattung *Histosporidium* die Haut befallen hat, und es kommt ferner auch auf die Kraft des von den Parasiten befallenen Hautgewebes an. Denn ebenso, wie in allen Geschwülsten können sich auch in der Haut die Riesenformen der Histosporidien bilden, was Fig. 8 (Nasenkrebs) der Tafeln XVIII—XIX beweist, und was ja auch durch die Richtigstellung der bisherigen irrigen Anschauungen in der pathologischen Histologie der Geschwülste erläutert wird. Aber auch in Schlauchformen u. a. können dann die Parasiten bei weiterem Vordringen in der Haut auftreten, sobald sie das schwächer werdende Gewebe bzw. diejenige Stelle des Gewebes, welche ein weiteres Vordringen der Parasiten zu verhindern nicht die Kraft besitzt, wieder durchbrochen haben (vgl. unter Bau der Geschwülste).

Unterscheidung der Arten der Gattung *Histosporidium*.

Wenn ich auf Grund der vorausgegangenen Schilderungen über die Entwicklung der Histosporidien erst jetzt bestimme, welche von all' den beschriebenen Formen zu den von mir aufgestellten drei Arten der Gattung *Histosporidium* gehören, und wodurch sie sich untereinander unterscheiden, so muss ich diese Unterscheidung und Einteilung erst zum Schluss dieser Schilderung der gesamten Entwicklung dieser neuen Sporozoengattung vornehmen, weil ja erst die genaueste

Betrachtung der einzelnen Entwicklungsstufen und -phasen unserer Parasiten eine solche Unterscheidung und Einteilung ihrer verschiedenen Arten gestattet.

Ich habe schon vorher, bei dem Abschnitte über die „Einreihung und Einteilung der Histosporidien“, bemerkt, dass es von vornherein eigentlich den Anschein erwecke, als wenn wir überhaupt zwei total verschiedene Parasiten in den beiden, von mir so genannten Haupttypen der Histosporidien besitzen. Ich habe an jener Stelle ausgeführt, dass diese Annahme, als so wahrscheinlich sie sich zuerst dem untersuchenden mikroskopischen Auge bei der Verschiedenartigkeit dieser beiden Hauptformen der Histosporidien geradezu aufdrängt, dennoch durch die einfache Tatsache, dass kaum ein ausgewachsener Tumor zu finden ist, in dem sich nicht beide von mir so genannte Haupttypen der Histosporidien gemeinsam finden liessen, widerlegt wird. Das Vorkommen der beiden Haupttypen der Histosporidien allein, das ja nur durch die Verschiedenartigkeit ihres Protoplasmas sich kundgiebt, gestattet also weder allgemein die Diagnose zweier verschiedener Parasiten noch zweier speziell verschiedener Arten der Gattung *Histosporidium* überhaupt.

Gibt also die Existenz der untereinander so abweichenden beiden Haupttypen dieses gefährlichen Feindes des Menschengeschlechtes an sich nicht den geringsten Anhalt irgend einer Einteilung der Gattung *Histosporidium*, so lieferten mir jedoch zwei Momente, die jedem dieser beiden Haupttypen anhaften, eine bald sichere Erkenntnis, dass wir es tatsächlich mit zunächst zwei Arten der Gattung *Histosporidium* zu tun haben. Nach längerem Forschen war es mir nämlich auffallend, dass sich in diesem Tumor bei weitem vorwiegend der zweite von mir sogenannte Entwicklungstypus vorfand, während in jenem wiederum die ersten Hauptformen prävalierend, wenn nicht ausschliesslich sich zeigten. Ich habe zuerst geglaubt, dass dies allein abhängig ist von der Art des Gewebes, welches der Parasit befallen hat, aber ich bin mehr und mehr durch weitere Untersuchungen zu der Überzeugung gekommen, dass gerade dieser Faktor ein Moment zur Aufstellung zweier verschiedener Arten der Histosporidien bildet. Denn wenn wir uns die Riesenformen betrachten, welche ich auf Tafel XVIII

bis XIX veranschaulicht habe, so finden wir dieselben doch im allgemeinen in ganz bestimmten Geschwülsten, die von der pathologischen Anatomie bisher in irrigen Anschauungen als „Gefässgeschwülste“ („Endotheliome“ u. a.) bezeichnet worden sind. Andererseits erhalten wir eine Anzahl Tumoren, in denen wiederum nur die, dem ersten Haupttypus der Histosporidien angehörigen Zellformationen vorwiegend vorkommen, z. B. in sogen. „Adenomen“; und so konnte ich nach gründlicher Durchforschung einer Anzahl Geschwülste feststellen, dass die Parasiten durch die in ihnen von vornherein liegende Neigung, sich mehr in dem Rahmen des ersten oder zweiten Entwicklungstypus zu entwickeln, einer verschiedenen Art angehören müssen. Auf diese Weise haben mir dann die Untersuchungen tatsächlich erwiesen, dass die Parasiten, wenn bei der Durchsicht von Schnittserien von Tumorenstückchen entweder der eine oder der andere Haupttypus besonders prävalierend vorkommt, auch von vornherein zwei verschiedenen Arten angehören müssen. Wir werden später bei den Mitteilungen über den Bau und die Einteilung der Geschwülste sehen, dass auch die Verschiedenartigkeit der grössten Anzahl von Tumoren, von denen wieder je ein Teil unter sich durchaus gleichartig ist, durch diese beiden Arten der Gattung Histosporidium verursacht wird. Denn es ist klar, dass, wenn die eine Art dieser neugefundenen Parasitengattung, d. h. die von mir so bezeichneten ersten Hauptformen das mikroskopische Bild beherrschen, auch die histologische Beschaffenheit der Tumoren sich vollständig anders gestaltet, als wenn durch das Prävalieren der zweiten, von der ersten so differenten Hauptform das Aussehen der Geschwulst charakterisiert wird. Und dass die Entwicklung der Histosporidien in ihren beiden Hauptformen an sich eine durchaus willkürliche ist, war ja auch von vornherein nicht anzunehmen, selbst wenn ich dem Glauben zuneigte und jetzt noch zuneige, dass auch die Ernährung der Histosporidien, welche sie im Gewebe finden, auf ihre Entwicklung von besonderem Einfluss ist; es muss demnach eine Trennung zweier Arten der Gattung Histosporidium mit Bezug auf das vorherrschende Bild ihres einen oder anderen Haupttypus angenommen werden. (Vgl.: Einteilung der Histosporidien S. 145 ff.)

Nun wissen wir ja, dass es eine ausserordentliche Varietät von Geschwulstformen gibt, die, je abwechselnder sie an Konsistenz, Form, Wachstum und Wirkung auf das Wirtstier erscheinen, ein um so schwierigeres Problem für eine gemeinsame Ursache und eine gemeinsame ätiologische Erklärung dieses ihres so verschiedenartigen Baues wegen boten. Wir werden aber nunmehr bei dem Bau der Geschwülste sehen, dass sich fast alle noch so verschieden gestalteten Tumoren hauptsächlich auf die Entwicklung dieser beiden Arten der Gattung *Histosporidium* zurückführen lassen. Dies wird uns auch schon an dieser Stelle leicht verständlich, wenn wir in Erwägung ziehen, in wie mannigfachen Formen und Grössenunterschieden die gesamte Entwicklung, d. h. die Entwicklung beider Arten der Gattung *Histosporidium* verläuft.

Zu dem Momente des besonderen Hervortretens dieses oder jenes Typus der *Histosporidien* in dieser oder jener Geschwulst, welches die Aufstellung zweier Arten der Gattung *Histosporidium* für mich ermöglichte, gesellte sich noch ein zweites Moment, durch welches uns auch noch verschiedene andere, bisher allgemein bekannte und sichere Tatsachen in dem Verlauf bestimmter Geschwülste erklärt werden.

Während nämlich sehr grosse, ausgewachsene Formen der ersten Art der Gattung *Histosporidium* selten eine neue Generation erzeugen, bzw. bei dem Kampf des Gewebes gegen sie zu erzeugen imstande sind, vermag die zweite Art der Gattung *Histosporidium* (*H. atrox*) dadurch, dass sie diejenigen Riesenformen bildet, welche die bekannte öartige, protoplasmatische Substanz besitzt, eine grössere Anzahl junger Keime in ihrer Riesengestalt zu produzieren. Diese Tatsache ist dadurch einfach verständlich, dass die sehr grossen Parasiten der ersten Art (*Histosporidium multiforme*) nicht infolge ihrer zarten Zellmembran und ihres zarten körnigen Protoplasmas einen derartigen Widerstand gegen das Gewebe leisten können, wie die Formen der zweiten Art, die ich hauptsächlich als die zweite Hauptform der *Histosporidien* beschrieben und dargestellt habe. Denn letztere besitzen sowohl durch ihre dickwandigere, innere Zellmembran und durch das Vorkommen einer äusseren Zellmembran, als auch besonders noch durch diese öartige

protoplasmatische Substanz ihres Protoplasmas einen erheblicheren Widerstand gegen das Gewebe. Hinzukommt, dass diese feste, protoplasmatische Substanz jungen, sich entwickelnden Keimen einen viel grösseren Anhalt und eine viel festere Grundlage und Sicherheit zur Entwicklung und zum Auswachsen gibt, als die körnige bzw. äusserst feinflockige Beschaffenheit des Inhaltes (Protoplasmas) der Parasitenform der ersten Art der Gattung *Histosporidium*, da ja in einem solchen, teilweise weichen, teilweise flüssigen Inhalt kein so sicherer Boden zur ruhigen Produktion und Entwicklung junger Formen gegeben ist. Da ferner durch den steten und fortgesetzten Kampf des Gewebes gegen die Parasiten die Existenz der grossen Parasitenarten bedroht wird und von der Bildung der kleinen Formen, wie wir bei der Besprechung der Geschwülste noch erfahren werden, das Entstehen neuer Geschwülste in demselben Wirtstier abhängig ist, so tragen diejenigen Tumoren, welche als Ursache die zweite Art der Gattung *Histosporidium* besitzen, sobald letztere einmal die ihr vom Gewebe (durch Bindegewebsmassen) festgesetzte Schranke überschritten und eine neue Generation produziert hat, eine viel grössere Bösartigkeit noch zur Schau als andere Tumoren (*Melanosarkome*). Wir haben also zwei Arten der Gattung *Histosporidium*, die sich dadurch unterscheiden: a) dass die erste Art die vorher beschriebenen und von mir so bezeichneten ersten Hauptformen dieser Parasiten in ihrer Entwicklung vorwiegend zeigen, während die zweite Art sich durch das besondere Auftreten der zweiten Hauptform auszeichnen; b) dass die völlig ausgewachsenen Parasiten (teilweise Riesenformen) der ersten Art nicht eine erhebliche Menge von Keimen produzieren, während die zweite Art durch die Entwicklung einer grösseren Anzahl junger Organismen in ihren grössten und ausgewachsensten Exemplaren zur Erhaltung ihrer Art eine besonders verderbliche Wirkung auch auf das Wirtstier ausübt. Es ist nun nach meinen Ausführungen in dem Abschnitte über die „Einteilung der Histosporidien“ ohne weiteres verständlich, dass die hier so unterschiedene erste Art dieser Parasitengattung, *Histosporidium multiforme* darstellt, während die zweite Spezies durch *Histosporidium atrox* vertreten wird.

Nach Feststellung dieser beiden Arten unserer neuen Sporozoen-gattung forschte ich nun nach noch weiteren Histosporidienarten. Doch kann ich, wie auch früher schon betont, nicht mit aller Sicherheit aussagen, dass und wieviel Arten der Gattung Histosporidium es überhaupt gibt; aber ich glaube doch, nach meinen Untersuchungen berechtigt zu sein, hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, diese beiden für die Gattung Histosporidium aufgestellten und ausführlich geschilderten Arten für die Ursache, die Entstehung und den Bau der überwiegenden Mehrzahl der Tumoren verantwortlich machen zu können. Denn wir müssen stets im Auge behalten, dass ja der Bau der Geschwülste nicht allein von den Parasiten bedingt wird, sondern auch von der jedesmaligen Art des Gewebes, in welches ein Sporozoit eingedrungen ist; das untereinander verschiedenartige Gewebe, in welches ein solcher Parasit eingedrungen ist, erhält natürlich dann auch durch den jedesmaligen Kampf, der zwischen seinen Elementen und diesen erbittertsten Feinden von Menschen und Säugetieren stattfindet, ein jedesmal verschiedenartiges Gepräge.

Konnte ich demnach für die überwiegende Mehrzahl der gesamten Geschwülste keine weitere Art für die Gattung Histosporidium aufstellen, so gaben mir doch noch die Untersuchungen von, unter bestimmten Namen bekannten Geschwulstformen (Cylindrome, Psammome, Cholesteatome) die Veranlassung, eine dritte Art unserer Parasiten von den beiden anderen zu differenzieren.

Betrachten wir ein — unter den richtigen Bedingungen — fixiertes Tumorstückchen der genannten Tumoren unter dem Mikroskop, so finden wir nämlich vorzugsweise einen Parasiten, wie er innerhalb des Gewebes auf Tafel XXII—XXIII durch Fig. 4 dargestellt ist. Wir sehen nämlich diesen Parasiten von einer deutlich sichtbaren, äusseren Zellmembran mit verschiedenen Ausbuchtungen umgeben, und dann innerhalb seiner eigentlichen Zellmembran vollständig ausgefüllt mit jungen kleinen Keimen. Wir haben hier eine derartige Massenvermehrung in fast jedem der so geformten Parasitenbilder, dass wir es verstehen, wenn das Gewebe zum Schutze derselben besondere Vorkehrungen zu treffen sich bemüht, so dass

wir dann auch besondere Geschwulstformen erhalten, die man in durchaus unrichtigen Vorstellungen unter diesen Namen (Cylindrome u. a.) bezeichnet hat.

Freilich finden wir auch derartige Parasiten — die äussere Form des Parasiten ist natürlich von geringer und unwesentlicher Bedeutung, weil, wie wir ja gesehen haben, die Gestaltsveränderungen der Histosporidien an sich ganz ausserordentlich mannigfaltige sein können — in ähnlicher Weise zuweilen in Geschwülsten, die nicht diesen genannten Tumoren angehören; aber so charakteristisch sind sie in der Mehrzahl hauptsächlich in der bestimmten Form von Geschwülsten enthalten. Es kommt auch vor, dass meist zwei oder drei parasitäre Organismen, alle dick vollgefüllt mit jungen, sich entwickelnden Keimen, dicht an- oder aufeinander gedrängt in diesen Tumoren zu finden sind, wobei das Gewebe immer das Bestreben zeigt, einen ganz besonders energischen Abschluss dieser Parasiten vorzunehmen, weil die Massenentwicklung junger Keime wohl dem Gewebe besonders gefährlich erscheint. Ob die in diesen Parasiten zu erblickenden, als selbständig zu bezeichnenden Bewegungen von bereits reifen jungen Formen nur den Schein einer solchen Bewegung erwecken oder tatsächlich vorhanden sind, muss ich dahingestellt sein lassen, da ich sonst ein selbständiges Austreten solcher Keime aus der Mutterzellmembran, ohne dass irgend eine Öffnung oder ein Zerfall sich eingestellt hat, im allgemeinen nicht habe beobachten können. Diese Parasiten habe ich nun infolge der Massenentwicklung ihrer Keime, die eintritt, ohne dass es a) zu einer Zerstörung der äusseren Zellmembran und b) zu einem erheblichen Wachstum oder erheblicher Grösse der Parasiten selbst kommt, als eine dritte Art der Gattung Histosporidium von den beiden anderen Arten abscheiden zu müssen geglaubt. Auch bei der Bestimmung dieser Parasitenspezies wird gleichfalls durch das bei der „Einteilung der Histosporidien“ Gesagte wohl ohne weiteres „Histosporidium germinans“ als diese dritte Art erkannt.

Auf diese Weise haben wir also unter den sämtlich beschriebenen Entwicklungsformen der Parasiten drei Arten der Gattung Histosporidium: (vgl.: Einteilung der Histosporidien S. 145 ff.)

1. *Histosporidium multiforme* als diejenige Art dieser neuen Sporozoengattung, welche die von mir so genannten ersten Hauptformen in überwiegender Anzahl enthält;

2. *Histosporidium atrox* als diejenige Art, welche die von mir so genannten zweiten Hauptformen unserer Parasiten prävalierend, wenn nicht ausschliesslich, in ihrer Entwicklung zur Schau trägt,

3. *Histosporidium germinans* als diejenige Art, welche fortwährend junge Keime produzierend, sich in bestimmten Geschwülsten (Cholesteatomen, Cylindromen, Psammonen) vorzugsweise finden.

Die Degenerationsformen der Histosporidien.

Über den Zerfall der Histosporidien könnte ich, wenn ich alle Möglichkeiten schildern wollte, die sich bei der Degeneration und bei dem Zugrundegehen derselben infolge des Angriffes des Gewebes, dem sie stets ausgesetzt sind, einstellen, vielleicht eine Abhandlung für sich veröffentlichen, in so mannigfaltiger Weise treten dieselben in ihrem steten Kampf mit dem Gewebe auf. Denn es ist ja von vornherein klar, dass die Varietät aller derjenigen Formveränderungen, welche die Erreger der Geschwülste überhaupt annehmen können, auch beim Zerfall wiederum eine bunte Abwechslung von Zellenbildern hervorrufen wird. Aber dennoch lassen sich bei näherem Verfolg der Degenerationerscheinungen unserer Parasiten genau — ich möchte beinahe sagen gesetzmässig — die Vorgänge, welche sich hauptsächlich bei eintretendem Zerfall dieser Sporozoen einstellen, bestimmen.

Um zunächst ein übersichtliches Bild über die Degenerationsformen unserer Parasiten zu geben, ist es notwendig, dass wir die Zerfallsprodukte des ersten Entwicklungstypus der Histosporidien von den Zerfallsprodukten, welche während seines zweiten Entwicklungstypus auftreten, scheiden. Wir werden freilich bei dem späteren Vergleich die Beobachtung machen können, dass sich bei beiden Entwicklungstypen in fast genau demselben Modus die eintretenden Degenerationsvorgänge verfolgen lassen.

Bei dem ersten Entwicklungstypus unserer Parasiten, welcher bekanntlich durch die Tafeln II—VII veranschaulicht wird, sehen

wir auf der Tafel VI—VII, welche den speziellen Kampf des Gewebes gegen die Parasiten wiedergibt, in fast sämtlichen Figuren diejenige Weise eines Zerfalls dieser Sporozoen in ihrer ersten Hauptform dargestellt, welche sich stetig bei dem Angriffe des Gewebes gegen die parasitären Zellen, und speziell bei dem Angriffe der Gewebszellkerne gegen sie, wiederholt. Es tritt in manchen Fällen bei einer solchen Degeneration ein Schwund des Protoplasmas ein, wie ihn Figur 6—8 darstellt. Indessen ist es nicht erforderlich, dass das Protoplasma durch sein Schwinden den Zerfall der Parasiten — wenn ich so sagen darf — einleitet; im Gegenteil sieht man an einer Anzahl anderer parasitärer Organismen die Absicht, ihre plasmatische Substanz bis zu der vollständigen Zerstörung der Zellmembran noch zu erhalten. Und es erweist sich auch für den Mikroskopiker sowohl, als für eine natürliche Betrachtung als selbstverständlich, dass eine Vernichtung des Parasiten erst dann eintreten kann, wenn seine Zellmembran, die ihn ja immer noch gegen alle äusseren Eingriffe und Angriffe schützt, vernichtet ist. Und so zeigt sich die interessante Tatsache, dass der Parasit, in dem Bestreben, seine Zellmembran zum Schutze gegen das umliegende Gewebe und besonders zum Schutze gegen das Eindringen der Gewebszellkerne gänzlich unversehrt zu erhalten, alles daran setzt, nicht eine Öffnung seines Zelleibes, d. h. keine Lücke seiner Zellmembran entstehen zu lassen. Bei diesem Bestreben sieht sich der Parasit nun gezwungen, eine bzw. zwei oder mehr Einbuchtungen seiner Zellmembran an denjenigen Stellen vorzunehmen, wo die Gewebszellkerne infolge ihrer grösseren Anhäufung und infolge ihres energischeren Vorgehens ihn am meisten gefährden. Wir sehen auch in Fig. 9, 10 u. ff. (Tafel VI—VII), dass diese halbkreisförmigen, kleinen Einbuchtungen so aneinander liegend entstehen, dass die zwischen ihnen liegende, sehr zarte Membran in einem feinen, spitzen Fortsatz nach aussen verläuft. Ob dies nur eine, infolge der Einbuchtung entstandene rein physikalische Erscheinung ist, oder ob der Parasit deswegen in dieser Weise die kleinen, kreisrunden, nebeneinander liegenden Einbuchtungen seiner Zellmembran in solcher Weise vornimmt, um zugleich durch die gebildeten kleinen spitzen Ausläufer

sich noch möglichst gegen die Kerne zu schützen, vermag ich nicht auszusagen. Es dürfte dies auch von untergeordnetem Einflusse sein, da die Gewebszellkerne ja doch in die Einbuchtungen, welche die Zellmembran des Parasiten gebildet hat, weiter vorzudringen imstande sind. Die Entstehung dieser mehr oder minder halbkreisartigen kleinen Einbuchtungen vollzieht sich in der Weise, dass von derjenigen Stelle der Zellmembran aus, an welcher das Eindringen der Gewebskerne stattfinden soll, eine Vakuole kreis- oder ovalförmig in das Innere der Zelle hinein sich bildet. (Fig. 10 oben und Fig. 12 unten, Tafeln VI—VII.) Tritt nun eine Öffnung der Zellmembran an dieser Stelle auf, so haben wir sowohl die Einbuchtung als, je nach der Grösse der Öffnung, einen kürzeren oder längeren spitzen Ausläufer.

Allmählich gehen dann auch bei dem steten Ansturm von seiten der Gewebs Elemente (Kerne) diese äusserst dünnen Membranen der gebildeten, kleinen Halbkreise zugrunde, so dass nun an dieser Stelle einem weiteren Eindringen der Gewebszellkerne nichts mehr im Wege steht.

Bei einem so eintretenden Zerfall der Zellmembran muss zugleich an dieser Stelle auf das verwiesen werden, was ich über das Vermögen des Parasiten, seinen Zelleib in zwei oder mehrere selbständige Zellorganismen zu zerschnüren, gesagt habe (s. Abschnürung der Parasiten). Denn, wenn nur ein Teil des Parasiten von Gewebs- elementen bzw. Gewebszellkernen angegriffen oder bedroht ist, so schnürt er den noch freien Teil des Zelleibes ab, welcher seinerseits, falls er kernhaltig oder keimhaltig ist, sich zu einer grossen Form auswachsen und in das Gewebe weiter vordringen kann. Dieses Abschnüren eines durch die Gewebs Elemente noch nicht bedrohten Zellteiles des parasitären Organismus ist von ganz besonderer Bedeutung für das Wachstum der Geschwülste.

Jetzt tritt erst der eigentliche Zerfall des Parasiten, der inzwischen, wie wir es kennen gelernt haben, zur Erhaltung seiner Art neue kleine Formen gebildet hat, ein, da ja die Zellmembran einzig und allein dasjenige Moment ist, welches dem Parasiten den eigentlichen Schutz gegen das Gewebe verleiht, und da sie gerade die Veranlassung dafür ist, dass die Histosporidien nach Bildung junger Formen trotz des hier und da siegreichen Kampfes der Gewebszellkerne gegen einzelne ausgewachsene Individuen einen so unbesiegbaren Feind für Menschen und Säugetiere bilden. Denn auch die

neugebildeten jungen Keime können nur durch ihre Zellmembran ihr Leben gegenüber dem steten Angriffe des Gewebes erhalten.

Der weitere Zerfall des mütterlichen Parasitenleibes selbst äussert sich jetzt durch die Bildung von Vakuolen im Inneren der Zelle, durch den Schwund des Protoplasmas und durch das Auftreten einzelner Granula. Diesen ganzen weiteren Verfolg der Degenerationen in dem Parasiten stellen uns die Abbildungen der Tafel XVI—XVII dar, in welchen der an verschiedenen Stellen eintretende Schwund des Protoplasmas wie das Auftreten von Granula in dem Protoplasma teilweise sichtbar ist (Fig. 1—19). Von besonderer Bedeutung hierbei ist, dass auch die jungen Keime, falls sie noch nicht diejenige Reife erhalten haben, um dem Kampfe des Gewebes genügenden Widerstand zu leisten, innerhalb der mütterlichen Parasitenzelle degenerieren können. Dies wird uns besonders durch die Färbung angezeigt; denn während sonst die jungen Keime, wie ausführlich geschildert, stets begierig Kernfarbstoffe in sich aufnehmen, zeigen sie bei eintretendem Zerfall kaum ein erheblich (mit Safranin mattrosa) gefärbtes Aussehen. Ja einige gewähren auch, ganz abgesehen von dieser Möglichkeit, den Farbstoff aufzunehmen, von vornherein den Anblick eines Zerfalls, wie wir das z. B. in Fig. 7, 8 u. a. der Tafel XVI—XVII bemerken können. Ich muss hier freilich den Einwand machen, dass bei denjenigen Geschwülsten, die nicht in der vorgeschriebenen Weise untersucht werden, deren kleine Teilchen also nicht mit derjenigen Schnelligkeit und Vorsicht, wie ich das zur Erhaltung einwandsfreier Resultate gefordert habe, fixiert worden sind, die Parasiten durch ihr inniges Gebundensein an das Leben des Gewebes ihres Wirtstieres, ja auch infolge dieser Lebensart der Parasiten sehr schnell zugrunde gehen können, wobei in einigen Fällen die Zellmembran zerfallen, in anderen Fällen aber erhalten bleiben kann, so dass nur der Inhalt den Eindruck von Degenerationserscheinungen hervorruft. In dieser Weise sind, wie es meine Ansicht ist, wohl auch die Fig. 20—24 und 27, 28 der Tafel XVI—XVII zu erklären; denn die Zellmembranen dieser Parasiten, die ja sein eigentliches Leben noch schützen können, sind hier noch vollständig unversehrt. Hingegen sieht man in den Fig. 20—23

einen Teil des Plasmas gänzlich in einem Winkel des Parasitenzelleibes zusammengedrängt. Bei den Präparaten selbst, welche derartige Sporozoen aufweisen, habe ich den Eindruck gehabt, als wenn das Plasma durch die Parasitenzellmembran hindurch ausströmt, was ja vielleicht durch die Einwirkung der Erschütterung bei dem Zerschneiden des Tumors — bei aller Vorsicht lässt sich ja nicht immer eine ideale Methode der Fixation erreichen — verursacht sein kann. Diese Ansicht würde uns auch erklären, weshalb wir bei den bisherigen Mitteilungen über das Gewebe der Geschwülste oft die Angabe finden, dass die angeblichen neugebildeten „Drüsenschläuche“ der Geschwülste noch eine eigentliche *Membrana propria* enthalten; denn dadurch ist es wohl verständlich, dass auch bei diesen, als angebliche „Drüsen“ betrachteten Parasitenzellen das Plasma bereits ausgeströmt ist, während sich die Zellmembran noch erhalten hat.

Zum Unterschiede von diesen Degenerationserscheinungen, die ich also als ein Artefakt hinstelle — ein Artefakt freilich, welches ausserordentlich häufig infolge der eigentümlichen Lebensweise unserer Parasiten entstehen kann —, zeigen die Fig. 24, 27, 28 der Tafel XVI—XVII sowohl ein vollständig erhaltenes Protoplasma wie auch eine unversehrte Zellmembran trotz des sichtbaren, erheblichen Bestürmens und Angriffes von seiten der umliegenden Gewebszellkerne; sie zeigen aber im Gegensatz hierzu, dass die jungen, im Entstehen begriffenen Keime nur eine sehr leichte mattrosa Färbung angenommen haben. Jedoch bieten auch diese Keime dieselbe Erscheinung einer durch die Kunst verursachten Degeneration; denn es ist kaum möglich anzunehmen, dass in diesen noch unversehrten und durchaus noch lebensfähig aussehenden sporozoären Schlauchformen bereits die jungen Keime zugrunde gegangen sind, weil ja nicht der geringste Grund hierfür ins Feld zu führen wäre, es sei denn, dass man sich die gekünstelte Erklärung geben würde, dass die jungen Keime aus Mangel an Ernährung nicht lebensfähig geblieben sind. Ich glaube daher, dass auch diese, durch die schwache Tinktion ihrer jungen Keime sich auszeichnenden Parasiten in Folge der Abtrennung der Parasiten vom Gewebe ein solches Aussehen haben, d. h., dass auch hier die Degene-

ration der jungen Keime erst nachträglich, nachdem das Gewebe vom Körper getrennt ist, sich eingestellt hat. Derartige mikroskopische Bilder sieht man ebenso, bei aller Vorsicht der Fixation, sehr häufig, so dass ich sie, selbst in dem Glauben, dass sie infolge der Schuld des untersuchenden Forschers den Eindruck von Degenerationserscheinungen darbieten, gleichfalls auf dieser Tafel (XVI—XVII) mit abgebildet habe.

Wenn ich also eine Anzahl Parasiten aus demjenigen Grunde unter den „verschiedensten Entwicklungsformen von Histosporidien“ bzw. unter ihren Degenerationsformen dargestellt habe, (obgleich sie einen solchen Zustand wahrscheinlich nicht im Gewebe darbieten, sondern mehr oder minder infolge der Art der Fixation zur Schau tragen), weil sie selbst bei der grössten Mühe, die der Untersuchende sich geben kann, sehr leicht eintreten, und daher auch in einwandfreien Präparaten angetroffen werden können, so zeigen die anderen, auf der Tafel XVI—XVII dargestellten Parasiten die weiteren, im Gewebe tatsächlich vorkommenden Degenerationen der Histosporidien. Man sieht z. B. in charakteristischer Weise in Fig. 29 die kleinen jungen Keime, wenn auch in zahlreichen Haufen zusammenliegend, dennoch bereits den Beginn ihres Verfalls darstellen. Ihre Farbe wird bei der Tinktion eine etwas graue, z. B. mit Safranin, Orange G teils orange-grau, teils schmutzig grau-rötlich. Doch finden wir alle Nuancen der verschiedenen Abstufungen der Färbungen, die freilich meist einen durchsichtigen und grauen Grundton aufweisen, im Gegensatze zu den sich saftig färbenden, unversehrten und lebensfähigen Organismen. Da, wo sich in dem Plasma der Parasitenzellen grau-schwärzliche Flecken mit der von mir angegebenen Färbemethode einstellen, sind dieselben nicht Zerfallsprodukte der jungen sich bildenden Keime, sondern vielmehr entweder Granula, wie sie überall in dem Protoplasma jeder Zelle beim Zerfall noch eintreten können, oder aber Umwandlungen der vorher besprochenen Öltropfen, die sich in dieser Weise bei eintretender Entartung tingieren. (Vgl. Fig. 7 und 11, Tafel XXII—XXIII.)

Wir gewinnen also bei der Übersicht der Degenerationsformen der Histosporidien den Eindruck, dass der Parasit im allgemeinen

erst dann zerfallen kann, wenn seine Zellmembran verletzt, bzw. ganz geschwunden ist, so dass er dem Angriffe der Gewebselemente vollständig freigegeben ist. Nach diesem Zerfall der Zellmembran degeneriert das Protoplasma, während die aus dem Kern der Parasiten gebildeten jungen Keime die Kraft, sich zu erhalten, besitzen, so dass aus ihnen wieder neue grosse Parasiten entstehen können. Jedoch kann auch das Protoplasma des Parasiten zuerst Zerfallsprodukte aufweisen, ohne dass die Zellmembran lädiert ist, was aber nur als eine Ausnahme bei den ausgewachsenen Parasiten zu betrachten ist. Bei den kleinen Parasiten hingegen muss da, wo sie nach dem Zerfalle des Gewebes¹⁾ selbst aus Mangel jeglicher Ernährung oder aber auch, weil sie im vollständig zerfallenen Gewebe, das ja dann eine mehr oder minder flüssige Masse darstellt, infolge ihrer Abhängigkeit vom Gewebe nicht lange zu existieren vermögen, eine Degeneration auftreten, ohne dass die Zellmembran zerstört ist. Dieselbe äussert sich darin, dass der Inhalt der kleineren Parasiten beim Färben nur wie ein grauschmutziges Klümpchen erscheint ohne jede Struktur, meist ohne jede unterscheidbare Substanz (Fig. 11, 12 und 13). Die Kerne solcher zerfallenen Keime sind oft nicht mehr darstellbar, während in ihnen befindliche Öltropfen ein glänzendes Aussehen besitzen. Das Plasma ist in vielen Fällen gänzlich geschwunden, so dass, wenn noch ein kleiner Kernpunkt zu finden ist, wir den Parasiten bestehend aus einem Punkt, einer grossen hellen Zone und einer Membran (Zellmembran) um dieselbe erblicken. Jedoch sind solche kleinen Formen trotz ihres Zerfalls im Gewebe in den meisten Fällen wenigstens durch ihre Zellmembran, die kreisrund oder oval, immer wie mit einem Zirkel gezeichnet sich aus dem Gewebe scharf abhebt, als Parasiten noch kenntlich. Die Verschiedenheit des Aussehens der Parasiten bei ihrer Lebensfähigkeit und bei ihrem Zerfall zeigen besser, als eine weitere Schilderung es vermag, die Fig. 10, 11 und ff. der Tafel XXII–XXIII. Denn während Fig. 10 uns die Parasiten in voller Lebenstätigkeit (Kernteilung, Bildung junger Keime) veranschaulicht, was sich auch durch die vollsaftige Färbung

1) Vgl. auch unter „Degeneration der Geschwülste“.

dokumentiert, gewähren die, in den Fig. 11 und folgenden Bildern dargestellten Parasitenzelleiber bei derselben Färbung einen so verwaschenen, und ich möchte beinahe sagen, schmutzig gefärbten Anblick, dass sie, auch ganz abgesehen von dem Inhalt der einzelnen Individuen, die den eigentlichen Zerfall charakterisieren, ohne weiteres keinen lebensfähigen Eindruck mehr hervorrufen. Es dürfte sich daher erübrigen, auf die durch einen solchen Zerfall sich in allen möglichen verschiedenen Grenzen zeigenden Farbenunterschiede u. a. der kleinen Parasitenzellen noch weiter hier anzugeben, da diejenigen, welche diese Befunde nachprüfen, bei der Verschiedenheit der Entwicklung doch vielleicht immer noch neue und andere Degenerationserscheinungen auffinden und wahrnehmen könnten.

Wenn ich mich demnach mit der Anführung dieser Momente als der Hauptcharakteristika, welche die auftretenden Degenerationserscheinungen unserer Parasiten in ihrem ersten Entwicklungstypus darbieten, begnüge, so wollen wir nunmehr sehen, wie der Zerfall der Histosporidien bei dem Verlauf ihres zweiten Entwicklungstypus in Erscheinung tritt. Zur Veranschaulichung dieser Beobachtungen dienen die Abbildungen der Tafel X—XI. Auch hier bemerken wir wieder, dass die Entartung der herangewachsenen Parasiten dieses zweiten Entwicklungstypus durch den Angriff des Gewebes, speziell der Gewebszellkerne, hervorgerufen und verursacht wird. Auch hier sehen wir, dass die Gewebszellkerne, nachdem sie die Zellmembran des Parasiten an irgend einer Stelle zerstört haben, in das Protoplasma des parasitären Organismus einzudringen vermögen, um auf solche Weise dem ungeheuren Schaden, den diese Feinde Menschen und Säugetieren zufügen, möglichst Einhalt zu tun. Wir beobachten auch hier schliesslich, dass nach der Verletzung und nach der Zerstörung der Zellmembran der erwachsene Parasit oft schutzlos den Gewebeelementen preisgegeben ist und zuweilen nur dadurch, dass er bereits junge Keime in sich gebildet hat, in seiner Existenz überhaupt erhalten bleibt. Freilich müssen wir zu der Überzeugung gelangen, dass die Parasiten des zweiten Entwicklungstypus einen grösseren Widerstand den Gewebeelementen entgegenzusetzen imstande sind, als die Formen, die uns der erste Entwicklungstypus darbietet. Schon das Vorhandensein

zweier Zellmembranen, der eigentlichen und der besprochenen äusseren Zellmembran, verleiht diesen parasitären Formen einen erheblicheren Schutz; denn die Gewebszellkerne müssen, um diesen Parasiten zu vernichten, demnach zwei Zellmembranen zerstören. Die Vernichtung der äusseren Zellmembran geht wohl ohne besondere Eigenheiten hierbei vor sich. Und bei der Zerstörung der inneren Zellmembran durch den Angriff der Gewebszellkerne sehen wir, wie schon bemerkt, genau dieselben Erscheinungen auftreten, wie wir sie bei dem ersten Entwicklungstypus kennen gelernt haben. Es entstehen an dem Rande der Zellmembran Vakuolen, die nach der Öffnung der Zellmembran selbst die Gestalt von gleichfalls halbkreisförmigen Einbuchtungen annehmen. Diese Vakuolen können in grösserer oder kleinerer Anzahl und sogar auch nach dem Innern zu sich bilden, nachdem die Zellmembran bereits an dieser oder jener Stelle zerstört ist. (Vgl. Fig. 22, Tafel X—XI.) Ja, das Auftreten derartiger Vakuolen kann sich in der Weise gestalten, dass die ganzen Parasitenzellen mit kleinsten, bläschenartig sich darbietenden Vakuolen angefüllt erscheinen, wie ich das auf Fig. 41—50 der Tafel VIII—IX dargestellt habe. (Vgl. auch Figur 2a und 2b, Tafel XVIII—XIX.) Diese, einen Teil oder die ganze grosse Parasitenzelle anfüllenden, oft sehr kleinen, zuweilen grösseren, selten sehr grossen Vakuolen machen in vielen Fällen deswegen den Eindruck bläschenartiger Kügelchen, weil der Grund des eigentümlichen (ölartigen) Protoplasmas, in dem sie entstehen, ihnen beim Auftreten noch eine leichte Färbung verleiht. Es könnte daher vielleicht mancher zu dem Glauben neigen, dass ein solcher Parasit einen fettigen Zerfall darstellt; es ist dies aber nicht der Fall, im Gegenteil tritt ein direkt fettiger Zerfall der Histosporidien trotz der ölartigen plasmatischen Substanz nach meinen Beobachtungen im allgemeinen nicht auf.

Die auf solche Weise entstehenden Einbuchtungen, die von seiten des Zellparasiten bei dem Vordringen der Gewebszellkerne gegen sie in die Erscheinung treten, zeitigen wiederum, was wir bereits ausführlich kennen gelernt haben, sehr mannigfache Bilder, wie Fig. 29 und 32 (Tafel X—XI) zeigen. Ja, die auch bereits während des ersten Entwicklungstypus sich hierbei bildenden feinsten, spitzen Ausläufer

der sich zurückziehenden Zellmembran können noch bis zu der äusseren Zellmembran des Parasiten, soweit dieselbe erhalten ist, heranreichen, was gleichfalls, sei es, dass in dem Innern des Parasiten der Zerfall sich schon dokumentiert hat (Fig. 29, Tafel X—XI), sei es, dass der Parasit in seinem Innern noch völlig unversehrt ist (Fig. 27 und 32, Tafel X—XI) stets sehr interessante mikroskopische Bilder gewährt. Von besonderer Bedeutung hierbei ist, dass selbst in dem ganzen Körper des Parasiten sich Vakuolen bilden können, d. h., dass derselbe gewissermassen gänzlich vakuolisiert erscheint, nachdem sein Inhalt (Plasma) bereits zugrunde gegangen ist. Einen solchen Parasiten zeigt der obere Teil von Fig. 36 der Tafel X—XI. Hier ist dem Mikroskopiker sehr leicht ein Feld für Irrtümer gegeben, da ja auch Kapillaren- und kleine Lymphgefässe einen ähnlichen netzartigen Eindruck hervorrufen können, wie diese zerfallenen parasitären Organismen. Und obgleich dem geübten Histologen nach genauester Kenntnis aller Entwicklungsformen der Parasiten ein solcher Fehler nicht begegnen wird, so habe ich dennoch zum schnelleren Verständnis für diesen Zerfall der Histosporidien, und um einem solchen Irrtum von vornherein zu begegnen, ein derartiges Lymphgefäss, das von den Gewebelementen bei seiner Wucherung auch mit eingeschlossen ist, in Fig. 34 der Tafel X—XI dargestellt.

Da, wo keine sichtbaren Keime in dem noch erhaltenen Protoplasma der zugrunde gehenden Parasiten auftreten, nimmt ebenso wie da, wo sie erscheinen, die eigentümliche Beschaffenheit (ölarartige Substanz) des Plasmas bei der Färbung einen gleichen grau-schmutzigen Ton an, wie wir ihn bei der Degeneration der jungen Keime, die ja dasselbe ölarartige Protoplasma besitzen, in dem ersten Entwicklungstypus bereits beobachtet haben. Die beiden letzten Figuren der Tafel X—XI kennzeichnen den Farbenton des Protoplasmas solcher Parasiten wohl treffend. Von Interesse ist, dass die hier von mir dargestellten, sehr ins Auge fallenden schwarz gefärbten Tropfen im Präparate selbst nicht in den Parasiten sondern auf denselben gelegen sind; derartige durch Osmiumsäure schwarz gefärbte glänzende Tropfen, deren Schwarzfärbung auch nach Aufhellung mit Wasserstoffsuperoxyd meist erhalten bleibt, stellen Fett

dar, welches aber nicht ein auf irgend eine Weise (Degeneration) entstandenes Fett des Parasiten ist, sondern welches im Gewebe vorkommt und welches, sei es a priori vorhanden, sei es durch Zerfall des Gewebes entstehend, auf oder unter dem Parasiten gelegen ist und nur durch sein glänzendes Aussehen so hervortritt, dass man leicht zu der Annahme gelangen könnte, es sei durch den Zerfall des Parasiten selbst entstanden, was, wie geschildert, nicht der Fall ist; denn der Parasit, um es nochmals hervorzuheben, bildet im Gewebe während irgend eines Verlaufes seiner Entwicklung kein Fett.

Mit dieser Darstellung der Degenerationen der Histosporidien, welche dieselben bei ihrem von mir so bezeichneten zweiten Entwicklungstypus infolge des siegreichen Vor- und Eindringens der Gewebselemente darbieten, und welche ja in durchaus gleicher und analoger Weise verlaufen, wie bei den, zum ersten Entwicklungstypus heranwachsenden Formen, sind dieselben noch nicht erschöpft; vielmehr weisen sowohl die gewöhnlichen Grössenformen dieser Sporozoen als auch die Riesenformen noch besonders in Erscheinung tretende Zerfallsprodukte auf, welche wohl durch die auffallende protoplasmatische Substanz, die in dem einen Entwicklungsstadium ihnen eigen ist, hervorgerufen werden. Die unteren Abbildungen der Tafel XVI—XVII (Fig. 32—35) zeigen diese Zerfallsprodukte der ölartigen plasmatischen Substanz am evidentesten.

Man sieht auf dem mattrosa hellen und fast durchsichtigen Untergrund, welcher ungefähr dem Farbenton und auch der Konsistenz der Fortsätze der noch lebensfähigen Individuen entspricht, in dem entarteten Zelleib der Parasiten eine Anzahl runder oder ovaler, glänzender, grösserer und kleinerer gefärbter Körper, welche durchaus unregelmässig den Parasitenzelleib anfüllen können. Unterscheiden sich diese Körper bereits durch ihren Glanz, der sie im Präparat so auffallend hervorhebt, ohne weiteres von den neu sich bildenden Keimen, so werden sie auch durch das Fehlen jeder Zellmembran, jeder Eigenbewegung, sowie überhaupt jeder Struktur als Produkte des Protoplasmas charakterisiert, die beim Zerfall desselben sich bilden. Ja, schon bei kleinen Vertretern dieses Entwicklungstypus können letztere auftreten (Fig. 6—12, Tafel X—XI), sobald die Gewebszellkerne von

dem Zelleibe des Parasiten Besitz ergriffen haben.¹⁾ Und es ist recht interessant, hierbei zu verfolgen, wie die Gewebszellkerne nach ihrem Eindringen in die Parasiten¹⁾ und nach der Zerstörung der einzelnen Individuen nicht eher ruhen, als bis sie auch dieser Zerfallsprodukte Herr geworden sind, indem sie sie in fast gebogenen Windungen einzuschliessen und auf diese Weise zu vernichten suchen (Fig. 14e u. f., Tafel X—XI). Diese, den Zerfall der ölartigen plasmatischen Substanz darstellenden, kleineren oder grösseren Körperchen können auch in denselben sporozoären Organismen sich einstellen, in denen junge parasitäre Keime entstanden sind; fast nie oder wohl nur äusserst selten werden jedoch hierdurch selbst den nicht ganz geübten Mikroskopikern Verwechslungen widerfahren, was uns ein Blick auf die Riesenformen der Tafel XVIII—XIX lehrt, in welchen die neugebildeten Keime mit derartigen Zerfallsprodukten in den grossen Zelleibern regellos durcheinander liegen. So zeigen Fig. 5 und Fig. 8 z. B., wo inmitten zahlreicher kleiner glänzender Körperchen die hier auch bereits ausgewachsenen jungen Formen der zweiten Generation gelegen sind, den deutlichen Unterschied zwischen ihnen. Diese in Form glänzender Körperchen auftretenden Zerfallsprodukte der ölartigen protoplasmatischen Substanz entstehen auch da, wo eine oder mehrere Abschnürungen des ursprünglich einheitlichen, parasitären Zellorganismus in mehrere Parasiten stattfindet und stattgefunden hat, so dass wir selbst in den, durch diese Abschnürungen sich bildenden breiten Lücken in völliger Unregelmässigkeit diese Zerfallsprodukte liegen sehen.

Degenerieren die jungen, neugebildeten Sporozoenzellen, so geschieht dies in der Weise, wie ich das beim ersten Entwicklungstypus beschrieben habe. Sie nehmen auch hier eine mattrosa, helle und durchsichtige Farbe an, so dass gleichfalls ein wesentlicher Unterschied zwischen ihnen und den, in Form glänzender Körperchen

1) Die weiteren Vorgänge im Gewebe nach dem Zerfall solcher, heranwachsenden und herangewachsenen, parasitären Individuen, die durch den Angriff der Gewebszellkerne bedingt sind, werden wir noch bei der Besprechung der Geschwülste kennen lernen. -

auftretenden Zerfallsprodukten der protoplasmatischen Substanz als solcher besteht.

Stellen sich bei einem Parasiten während der Vorgänge, die das Abschnüren eines oder mehrerer Zellteile bei diesem Entwicklungstypus so anschaulich gestalten, durch noch später kennen zu lernende Erscheinungen im Gewebe Degenerationen ein, so können an den Stellen, wo die Abschnürungen vor sich gehen sollten, die betreffenden Spalten die eigenartigsten Gebilde zeitigen (Fig. 40, 41, Tafel XVI—XVII u. a.).

d) Entwicklung der Histosporidien ausserhalb des Gewebes.

Nachdem wir die gesamte Entwicklung der Parasiten, wie sie sich im Gewebe des Menschen und der Säugetiere abspielt und dadurch die Histologie aller Geschwülste bedingt und ausmacht, kennen gelernt haben, wollen wir uns nunmehr ihrer Sporenbildung, d. h. der Entwicklung dieser Sporozoen ausserhalb des Gewebes, zuwenden. Da es wohl von Interesse sein dürfte, auf welche Weise ich zu der Aufklärung auch dieser Frage, die ja von eminent praktischer Bedeutung ist, gelangt bin, so will ich zuvörderst kurz den Gang meiner weiteren Untersuchungen und Forschungen angeben.

Um die Entwicklung dieser Parasiten weiter zu verfolgen, musste ich mich bemühen, durch eine vergleichende Betrachtung derjenigen Tierklasse, zu welcher die Histosporidien gehören, gleichfalls, wie bei meinen ersten Untersuchungen, ein bestimmtes Moment herauszufinden, das mir einen Anhalt gab zur weiteren Verfolgung der Entwicklung der Parasiten, d. h. des Auffindens derselben an derjenigen Stelle, von wo aus die Infektion stattfindet.

Wir wissen nun, dass jeder, zu der Klasse der Sporozoen gehörende, einzellige tierische Organismus (vgl. das im I. Teil dieses Bandes über die Entwicklung der Sporozoen Gesagte) auf zweierlei Weise sich fortpflanzt und zwar, um es hier zu wiederholen:

1. dadurch, dass er sich in demselben Wirt vermehrt, was man als multiplikative Fortpflanzung bezeichnet; diese Art der Vermehrung bedingt die Autoinfektion desselben Wirtes und kann, wie wir das ja auch bei unseren Parasiten während ihres Aufenthaltes

im Gewebe der Menschen und Säugetiere gesehen haben, in verschiedenster Weise vor sich gehen,

2. dadurch, dass er sich durch Sporen vermehrt und mit Hilfe dieser Fortpflanzung die Infektion eines zweiten Wirtes verursacht.

Es war anzunehmen, dass auch die Vermehrung unserer Parasiten sich im allgemeinen an diese beiden Entwicklungsarten anschliesst, d. h. dass einmal die Histosporidien sich im gleichen Wirt vermehren (multiplikative Fortpflanzung), und dass zweitens eine Fortpflanzung ihrerseits durch Sporen stattfindet, welche die jedesmalige Infektion für die Menschen und Säugetiere vermittelt (propagative Fortpflanzung, Doflein).

Bei den einleitenden Worten der Beschreibung der Entwicklung der Histosporidien habe ich bereits bemerkt, dass die Sporenbildung unseres Parasiten in jedem Falle dasjenige Moment ist, welches ihm sein eigentliches Charakteristikum verleiht, und dass die Art der Sporenbildung sowie der Modus, unter welchem dieselbe verläuft, sowohl ausschlaggebend für seine Stellung in der Klasse der Sporozoen ist, als auch von eminenter Bedeutung für ihn als Parasiten und Erreger und für seinen Wirt sich gestaltet, weil von dem Verlauf dieser Sporenbildung die eigentliche Infektion des Wirtstieres, welches er befällt, abhängig ist. Die Gründe, welche mich jedoch veranlasst haben, die eigentliche Sporenbildung des Parasiten, d. h. seine Entwicklung, wie sie ausserhalb des Gewebes der Menschen und Säugetiere verläuft, erst an letzter Stelle der gesamten Entwicklung zu betrachten, habe ich bereits erörtert.

In dem ersten Teile dieses Bandes ist von mir die Art der Sporenbildung der Sporozoen als ausschlaggebend für die gesamte Entwicklung der Sporozoen insofern bezeichnet worden, als ich im Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen der Protozoenforscher glaube, dass man diese Klasse der Sporozoen dadurch in zwei besondere Gruppen teilen kann, dass die bei ihrer Entwicklung hervorgegangenen Sporozoiten entweder auf geschlechtlichem oder ungeschlechtlichem Wege entstanden sind. Wir wissen, dass die Coccidien, dass die Malariaparasiten und eine Anzahl von Gregarinen sich auf geschlechtlichem Wege fortpflanzen, sei es, dass eine paarige oder

unpaare Konjugation stattfindet, d. h. dass zwei gleiche (isogamische Befruchtung) oder ungleiche Individuen (anisogamische Befruchtung) durch Verschmelzung die Sporenbildung einleiten.

Soweit unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete, abgesehen von den genannten Sporozoen, reichen, lehrt uns aber auch die Literatur, dass eine Anzahl Sporozoen (Myxosporidien, Mikrosporidien) sich ohne irgend eine geschlechtliche Fortpflanzung zu Sporen umbilden können, was Doflein als eine Art „innerer Knospung“ bezeichnet hat. Diese letztgenannten Sporozoen zeigen nämlich, dass auch ohne Vereinigung zweier Individuen (ungeschlechtliche Fortpflanzung) in dem Inneren einer Sporozoenzelle durch Umwandlung von Kern und Protoplasma eine eigentliche Sporenbildung vor sich geht. Da dieses Merkmal der Art der Sporenbildung, ob dieselbe ohne vorherige Vereinigung zweier Individuen oder nach Verschmelzung zweier (ungleicher oder auch gleicher) Individuen zutage tritt, d. h. ob sie durch eine ungeschlechtliche oder eine geschlechtliche Fortpflanzung geschieht, wohl das wichtigste und das unterscheidendste für die gesamte Klasse der Sporozoen ist, so glaube ich, zu der Auffassung berechtigt zu sein, auf Grund dieses Merkmals eine Entscheidung der gesamten Sporozoenklasse vornehmen zu können. Die bisherige Ansicht, dass diese Parasiten — die Sporozoen sind sämtlich Parasiten — nach der Zeit ihres Zerfalls in Keimlinge bei ihrem vegetativen Dasein (entweder während der „ganzen vegetativen Periode“ oder aber „am Ende“ derselben) zu klassifizieren sind, dürfte nach diesen Bemerkungen und nach dem, was ich bereits an anderer Stelle in den vorliegenden Mitteilungen auseinandergesetzt habe, kaum in der Zukunft aufrecht zu erhalten sein.

Es würde sich demnach auch für sämtliche weitere Forschungen auf dem Gebiete der Sporozoenkunde folgende Einteilung für diese Klasse der einzelligen tierischen Organismen ergeben:

1. Sporozoen, deren Sporenbildung auf geschlechtlicher Fortpflanzung beruht,
2. Sporozoen, deren Sporenbildung auf ungeschlechtlichem Wege geschieht.

Betrachten wir die Sporenbildung derjenigen Sporozoen, welche sich auf geschlechtlichem Wege fortpflanzen, etwas genauer,

so sehen wir, dass dieselbe meist so verläuft, dass in demselben Wirte, in dem die multiplikative Fortpflanzung geschieht, auch zugleich die Bildung der beiden parasitären Individuen stattfindet („Gameten“), welche durch ihre Vereinigung sich zur Sporenbildung (propagative Fortpflanzung) anschicken. Erst dann, wenn diese beiden neugebildeten Individuen in demselben Wirte, in welchem also die multiplikative Fortpflanzung geschieht, sich vereinigt und so eine Art Cystenbildung zustande gebracht haben, innerhalb welcher die weitere Sporenbildung verläuft, erfolgt — es ist dies wenigstens gewöhnlich der Fall — die Sporenbildung selbst ausserhalb des Wirtstieres dieser Parasiten, und zwar so, dass die als Cyste aus der Vereinigung zweier Individuen (Gameten) gebildete Parasitenzelle, welche die zukünftigen Sporen gewissermassen in sich trägt, auf irgend eine Weise in die Aussenwelt oder aber in irgend ein anderes, zweites Wirtstier gelangt.

Nehmen wir einmal beispielsweise — es geschieht das hier nur des leichteren Verständnisses halber, da ich wohl im allgemeinen die Kenntnisse von der Entwicklung der Coccidien voraussetzen darf — die Entwicklung von *Coccidium cuniculi*. Nach dem Vorhergesagten ist es ohne weiteres klar, dass die multiplikative Fortpflanzung der Coccidien, d. h. ihre einfache oder multiple Teilung („Schizogonie“) innerhalb des Kaninchens verläuft, und dass durch diese einfache Teilung eine Autoinfektion des Wirtes statthat; die eigentliche Infektion von Tier zu Tier wird jedoch durch die Sporenbildung verursacht, die sich hauptsächlich ausserhalb des Körpers des Kaninchens vollzieht. Wir haben also bei den Coccidien wie bei allen Sporozoen zwei völlig getrennte Vermehrungsarten, einmal ihre Vermehrung innerhalb des Körpers ihres Wirtstieres (einfache oder multiple Teilung, multiplikative Fortpflanzung), und dann ihre Vermehrung ausserhalb desselben, die Sporenbildung (propagative Fortpflanzung). Die Sporenbildung der Coccidien kommt ausserhalb des Körpers bekanntlich dadurch zustande, dass diese Sporozoen in ihrem Wirtstier selbst (Kaninchen) zwei unpaare Individuen (geschlechtliche Fortpflanzung) erzeugen, aus welchen nach ihrer Vereinigung diejenige Cyste entsteht, die mit dem Kot der Wirtstiere in die Aussenwelt

gelangt, und die dann hier die Reifung der Sporozoiten unter bestimmten Bedingungen bewerkstelligt.

Bilden demnach die Coccidien in der Aussenwelt selbst ihre Sporen, so zeigt das Beispiel der Malariaparasiten, dass diejenige Vermehrung der Sporozoen, welche die Infektion von Tier zu Tier vermittelt (propagative Fortpflanzung) auch in einem zweiten Wirtstier vor sich gehen kann. Auch diese Parasiten formen in demselben Wirte (Mensch, Säugetiere, Vögel), in welchem sie durch ihre multiple Teilung eine Autoinfektion hervorrufen, zwei unpaare Individuen (Gameten), welche nach ihrer Vereinigung zu einer Zelle erst ausserhalb dieses Wirtes ihre eigentlichen Sporen und zwar nicht in der freien Aussenwelt, sondern in einem zweiten Wirtstier (bekanntlich in einem Insekt, *Anopheles* u. a.) produzieren.

Es ergibt sich aus diesen wenigen Beispielen, dass die auf geschlechtlichem Wege sich fortpflanzenden Parasiten entweder in der freien Aussenwelt oder aber in einem anderen Wirtstier ihre Entwicklung vollenden.

Wenn wir uns nun denjenigen Sporozoen zuwenden, die auf ungeschlechtlichem Wege ihre Sporen bilden, so sind unsere Kenntnisse über die Frage, ob dieselbe innerhalb oder ausserhalb desjenigen Wirtes verläuft, in welchem die multiplikative Fortpflanzung der Sporozoen vor sich geht, in jedem Falle so geringe, dass es zurzeit kaum angebracht wäre, ein sicheres Urteil hierüber abzugeben. Denn nach dem, was uns die Literatur hierüber berichtet, sind wir fast stets im Zweifel, z. B. bei vielen Myxosporidien und Mikrosporidien, wo ihre eigentliche Sporenbildung vor sich geht. Da, wo wir in dem betreffenden Wirtstiere, in welchem die multiplikative Fortpflanzung der Sporozoen geschieht, auch zugleich mit Sicherheit als solche zu erkennende Sporen antreffen, ist wohl die Sporenbildung der Vertreter dieser Protozoenklasse in dem gleichen Wirtstiere eingetreten. Der einzige Fall einer Täuschung, dass gerade in den Wirt eingedrungene Sporen für derartige neugebildete und die weitere Infektion verursachende Sporoziten gehalten werden, ist wohl kaum anzunehmen. Treffen wir jedoch in demjenigen Wirtstiere, in welchem durch die Parasiten die Autoinfektion des Wirtes

geschieht, zugleich die am Schlusse ihrer gesamten Entwicklung sich bildenden Sporozoiten nicht an — und dies ist gewöhnlich der Fall — so muss die bei diesen Sporozoen auf ungeschlechtlichem Wege eintretende Sporenbildung auch ausserhalb des eigentlichen Wirtstieres verlaufen. Und auch hier liegen wiederum wie bei den auf geschlechtlichem Wege sich fortpflanzenden Sporozoen nur die beiden Möglichkeiten vor;

a) dass sich die Sporen irgendwo in der Aussenwelt an festen Gegenständen, auf dem Erdboden u. a. bilden,

b) in einem anderen Wirtstiere.

Wir können und dürfen nämlich nach allen unseren bisherigen Kenntnissen nicht annehmen, dass einzellige tierische Organismen irgendwo in der Luft ihre Entwicklung (Sporenbildung) vollenden und dass durch die Luft als solche eine Infektion mit einem einzelligen tierischen Organismus im allgemeinen überhaupt statthat; es wäre daher meines Erachtens auch eine völlig neue Tatsache, wenn Krankheiten, wie Scharlach oder Masern, von denen wir heute glauben und annehmen, dass ihre Erreger durch die Luft übertragen werden, durch Protozoen verursacht werden sollen!

Es dürfte nun kaum hier angebracht sein, auch noch auf die Entwicklung der sich ungeschlechtlich fortpflanzenden Sporozoen, so einiger Myxosporidien oder Mikrosporidien als Beispiele näher einzugehen, da mich derartige Mitteilungen zu weit ab führen würden, und da wir auch über diese Sporozoen nicht so unterrichtet sind, um ein abschliessendes Urteil über die Art und den Ort ihrer Sporenbildung stets zu fällen — ich behalte mir dies für eine spätere Publikation vor. Nur das sei nochmals hier hervorgehoben, dass diese Gruppe der Sporozoen sich ohne jede Vereinigung zweier gleicher oder ungleicher Individuen zur propagativen Fortpflanzung (Sporenbildung) anschicken, und dass letztere aber ebenso wie bei der ersten Gruppe von Sporozoen, die sich geschlechtlich fortpflanzen, nach dem, was ich aus der Literatur habe feststellen können, und soweit eigene Untersuchungen reichen, im allgemeinen ausserhalb desjenigen Wirtes, in dem die multiplikative Fortpflanzung vor sich geht, vollzieht..

Hierbei kann auch an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Möglichkeit vorliegt, dass manche Vertreter dieser Gruppe im Wasser ihre Sporen reifen lassen können, da ja viele, von ihnen infizierten

Tiere, welche durch eine derartige Infektion mit diesen Organismen erkranken, zu den Fischen, Reptilien oder Amphibien gehören. Inwiefern gerade das Wasser bei den Myxosporidien diejenige Forderung erfüllt, um die sporenbildenden Zellen der einzelnen Gattungen dieser Parasiten zur Reife zu bringen, oder als besonders geeignet zur Infektion zu machen, entzieht sich nach unseren heutigen Kenntnissen im allgemeinen noch der Beurteilung; eine Gewissheit hierüber werden jedoch wohl spätere Untersuchungen bringen.

Vertrete ich demnach auf Grund des soeben Auseinandergesetzten die Ansicht, dass die grosse Mehrzahl der Sporozoen — wenn nicht alle — und zwar die, (nach meiner Einteilung) beiden Unterklassen dieser Protozoen angehörigen Vertreter, sowohl diejenigen, welche sich auf geschlechtlichen Wege, als auch diejenigen, welche sich auf ungeschlechtlichem Wege fortpflanzen, ihre Sporenbildung ausserhalb des Wirtstieres, in welchem die multiplikative Fortpflanzung (durch einfache oder multiple Teilung) geschieht, vollziehen bzw. vollenden, sei es, dass dieselbe in der freien Aussenwelt, z. B. auf dem Erdboden, an festen Gegenständen u. a., sei es, dass sie in einem zweiten Wirtstiere vor sich geht, so ergibt sich hieraus die Schlussfolgerung, dass bei denjenigen Krankheiten, die durch Sporozoen verursacht werden, im allgemeinen nicht eine direkte Infektion von einem Wirtstier auf ein zweites derselben Gattung statthat. Vielmehr müssen in der Regel die sporenbildenden Zellen ausserhalb dieses Wirtstieres gänzlich ausgereift sein, bevor der reife Sporozoit ein zweites Wirtstier derselben Gattung befallen und infizieren kann.

Diese Ansicht, dass also im allgemeinen nicht die Infektion eines Wirtstieres durch ein gleiches, zu derselben Gattung gehörendes Wirtstier, in welchem Sporozoen parasitieren, direkt erfolgt, ist nun nicht nur durch die sichergestellten Kenntnisse über die Entwicklung der Coccidien und der Malariaparasiten erwiesen, sondern auch durch den negativen Erfolg von Experimenten, welche man mit krankheitserregenden Myxosporidien, deren Entwicklung nicht derartig erforscht war und ist, angestellt hat. Denn man hat bei diesen Experimenten bisher trotz zahlreicher Versuche noch nicht

eine eigentliche direkte Infektion eines Wirtstieres durch ein anderes aus der gleichen Gruppe erzeugen können. Freilich würde meine Behauptung da eine Einschränkung erfahren, wo die Bildung von Sporozoiten einwandfrei in ein und demselben Wirt bis zu ihrer völligen Reifung sich nachweisen lässt.

Wenn ich daher diese hier angegebenen Tatsachen, deren kurze Mitteilung notwendig war, um den weiteren Gang meiner Forschungen verständlich zu machen, auf die Histosporidien, die Erreger der Geschwülste, exemplifiziere, so habe ich, wie ja aus der Schilderung der Entwicklung derselben im Gewebe ihrer Wirte (der Menschen und Säugetiere) sich ergibt, niemals das Hervorgehen irgend welcher gleicher oder unpaarer Individuen aus einer Parasitenzelle oder überhaupt die Existenz derselben beobachten können, so dass ich nach den zahlreichen und äusserst sorgfältigen Untersuchungen auf Grund der oben ausgeführten Ergebnisse schliessen musste, dass die Sporenbildung der Histosporidien in jedem Falle ohne eine Vereinigung zweier unpaarer oder paariger Individuen (Gameten) geschieht, (da die Bildung derselben überhaupt in den Geschwülsten nicht statthat), d. h. also eine ungeschlechtliche ist. Ich war daher aus diesem Grunde, wie schon erwähnt, berechtigt, die Histosporidien nach der vorhin aufgestellten Einteilung zu der zweiten Gruppe der Sporozoen, d. h. zu derjenigen, deren propagative Fortpflanzung auf ungeschlechtlichen Wege sich vollzieht, zuzuteilen. Ein weiteres, zur Erforschung der Erreger der Geschwülste wichtige Ergebnis bei der Beobachtung ihrer Entwicklung im Gewebe hat ferner gezeigt, dass niemals irgend eine, Sporozoiten enthaltende oder bildende Zelle im Gewebe der Menschen und Säugetiere, welche an dieser furchtbaren Krankheit leiden, anzutreffen ist. Ich konnte also ferner schliessen, dass die Sporenbildung dieser Parasiten überhaupt ausserhalb des Gewebes der Menschen und Säugetiere vor sich gehen muss. Dieser, aus histologischen Befunden zunächst sich ergebende Schluss erhielt dadurch seine Bestätigung, dass eine direkte stete Infektion von Mensch zu Mensch oder von Säugetier zu Mensch noch nie in der Literatur mit Sicherheit nachgewiesen ist, und dass wir auch nach wissenschaftlich begründeten Experimenten dieselbe im allgemeinen nicht annehmen.

Musste also auf diese Weise resultiert werden, dass die Sporenbildung der Histosporidien einmal eine ungeschlechtliche ist und zweitens in der Aussenwelt verläuft, so konnte nach allem, was wir nach den vorigen Auseinandersetzungen von den Sporozoen wissen, der Parasit im allgemeinen gleichfalls nur in zweierlei Möglichkeiten seine Sporenbildung vollziehen, und zwar, um es nochmals zu wiederholen:

- a) entweder irgendwo auf dem Erdboden, an festen Gegenständen usw.
- b) oder in einem zweiten Wirtstiere.

Diese beiden, soeben genannten Möglichkeiten, dass die Erreger der Geschwülste entweder auf dem Erdboden an irgend einem festen Gegenstände oder in einem zweiten Wirtstiere vorkommen müssten, um ihre Sporenbildung zu vollenden und so die Menschen und Säugetiere zu infizieren, konnten demnach nach unseren heutigen Kenntnissen bei der weiteren Erforschung dieser Frage von mir nur in Betracht gezogen werden.

Was die Verfolgung des ersten Weges zur Aufhellung der weiteren Entwicklung unserer Parasiten ausserhalb des Gewebes der Menschen und Säugetiere betraf, so lag die Unwahrscheinlichkeit, auf demselben eine glückliche Lösung dieser Frage zu erhalten, deswegen schon nahe, weil die Lebensweise der Histosporidien uns belehrt hat, dass ihre ganze Existenz so sehr an das Gewebe ihres Wirtes gebunden ist, dass sie ausserhalb desselben sofort aufhört. Aber dennoch war die erste Möglichkeit, dass die Erreger der Geschwülste irgendwo auf dem Erdboden an festen Gegenständen und zwar im freien Zustande ihre Sporenbildung vollenden, nicht ganz auszuschliessen, weil wir aus den Erfahrungen, die wir über derartige, in freiem Zustande vorkommende Reifungen von Sporozoiten besitzen, wissen, dass diese Sporenbildung in der freien Aussenwelt nicht immer vor sich geht, sondern an ganz bestimmte Bedingungen, wenigstens in vielen Fällen, geknüpft ist. Um dies an einem Beispiel zu erläutern, wollen wir uns wiederum den schon einmal besprochenen Entwicklungsgang der Coccidien vergegenwärtigen, welchen dieselben zur Reifung ihrer Sporen durchmachen.

Wir haben vorhin erfahren, dass *Coccidium cuniculi* eine als Cyste im Wirtstier (Kaninchen) gebildete Zelle an die Aussenwelt mit dem Kot dieser Tiere gelangen lässt. In dieser Cyste findet eine Bildung der Sporen in der freien Aussenwelt jedoch nur unter bestimmten Bedingungen statt. Die einwandsfreien Untersuchungen einiger Autoren, besonders R. Pfeiffers und Metzners, haben nämlich erwiesen, dass die Sporenbildung dieser Coccidien abhängig ist von zwei Faktoren, einmal von der Zufuhr von Sauerstoff und zweitens von der Temperatur. Je grösser die erstere und je niedriger die letztere — beide Faktoren bis zu einem gewissen Grade — desto schneller vollzieht sich diese Sporenbildung, so dass man sie bereits in 24 bis 48 Stunden unter dem Mikroskop sich vollenden sehen kann, während sie bei vollständigem Sauerstoffmangel und sehr hoher Temperatur überhaupt nicht eintritt.

Nachdem ich durch verschiedene Nachprüfungen die Angaben genannter Autoren sichergestellt und aus vergleichenden Betrachtungen in der Literatur die Überzeugung gewonnen hatte, dass auch bei anderen Sporozoen die in der Aussenwelt sich abspielenden Vorgänge der Bildung bzw. Reifung von Sporen von Bedingungen abhängig sind, in denen ähnliche und vielleicht noch andere Momente von wesentlicher Bedeutung sein müssen, bemühte ich mich nunmehr, verschiedene Wege einzuschlagen und alle möglichen Mittel anzuwenden, um für den Fall, dass die Sporenbildung der Histosporidien sich trotz der vorher genannten Gegengründe in der freien Aussenwelt als solcher vollziehen sollte, zum Ziele zu gelangen. Es könnte mir nun freilich der Einwand gemacht werden, dass eine solche Art der Sporenbildung der Histosporidien überhaupt nicht zu erwarten war, da es sonst in jedem Falle doch hätte möglich sein müssen, irgend eine lebende und als solche zu diagnostizierende Parasitenzelle aus der Geschwulst zunächst sicher heraus zu erhalten, ohne dass sogleich oder auf gewöhnlichem Wege eine Sporenbildung hätte eintreten brauchen. Denn es ist uns fast stets möglich, ganz abgesehen von den besonderen Bedingungen bei dem ferneren Verlauf der Reifung der Sporen, diejenigen Sporenzellen, deren propagative Fortpflanzung in der freien Aussenwelt verläuft, zunächst aus ihrem Wirts-

tiere heraus zu erhalten und unter dem Mikroskop mit Sicherheit als parasitäre bzw. sporozoäre Organismen zu erkennen. Wenn dies auch freilich bei den Histosporidien nach dem, was ich über ihre Lebensbedingungen gesagt habe (vgl. dort), von vornherein unwahrscheinlich war, so muss ich andererseits diesem Einwand doch wieder entgegenstellen, dass die, wenn auch entfernte Möglichkeit vorlag, dass die Parasiten sofort nach der Trennung des Gewebes vom Körper äusserst schnell in eine besondere Lebensweise und unter besonderen für sie geeigneten Bedingungen kommen müssten, die einzig und allein eine weitere Existenz derselben und eine Reifung der Sporen zulassen, sei es dass irgend eine Flüssigkeit, sei es dass irgend ein Temperaturunterschied diese Bedingung in sich barg. Ich musste daher zur Erhaltung eines einwandsfreien Resultates alle möglichen „Kulturversuche“ (Kulturen im zoologischen Sinne!) vornehmen und habe, um recht gewissenhaft vorzugehen, die verschiedensten sogenannten „Kulturen“¹⁾ (im zoologischen Sinne) angestellt, und auf alle mögliche Weise versucht, irgend eine Parasitenzelle aus Geschwülsten herauszubekommen, an welcher ich hätte Studien über die Sporenbildung machen können.

Ich habe bei niedriger, bei hoher, bei mittlerer Temperatur mit allen möglichen sogenannten Nährböden versucht, die Histosporidien aus einer Geschwulst herauszubekommen, und es ist mir auch nicht ein einziges Mal gelungen, auch nur eine einzige Zelle, auch nur für wenige Minuten beobachten zu können, welche ich mit Sicherheit als einen tierischen Parasiten hätte erklären können!

Ich habe auf derartige Untersuchungen über ein halbes Jahr verwandt und stand erst dann von dem Verfolg dieses Weges ab, als nach allen unseren heutigen Kenntnissen für mich nicht mehr die

1) Die Protozoen machen stets, um sich zu vermehren, eine Entwicklung durch und muss daher zur Feststellung ihrer Vermehrung und zu ihrer Gewinnung diese Entwicklung beobachtet werden. Es dürfte daher ein solches Verfahren allein im zoologischen Sinne eine „Kultur“ für Protozoen bedeuten und nicht etwa, wie das einzelne Autoren immer wieder und wieder in ihren Ansichten in durchaus unrichtiger Weise aussprechen, Kulturen, die nach Art der Bakterienzüchtungen angestellt werden.

geringste Hoffnung bestand, die Entwicklung der Sporenbildung der Histosporidien in der freien Aussenwelt zu finden.

Nach dem Vorhergesagten blieb daher nur noch die zweite Möglichkeit übrig, dass die Sporenbildung der Erreger der Geschwülste in einem zweiten Wirte stattfindet.

Wo war nun dieses zweite Wirtstier zu suchen?

Auffinden des zweiten Wirtstieres (Zwischenwirtes?) der Parasiten.

Um bei den weiteren Forschungen nach einem zweiten Wirtstiere unserer Sporozoen keinen falschen Weg einzuschlagen, musste ich mich zunächst gründlich mit dem örtlichen Vorkommen und der geographischen Verbreitung der Geschwülste speziell des Krebses beschäftigen (beim Krebs sind ja die zahlreichsten Zusammenstellungen in dieser Beziehung gemacht worden).

Sowohl in der geographischen Verbreitung wie in dem lokalen Vorkommen des Krebses gibt es einmal in Europa und ferner in ausser-europäischen Ländern trotz allen Abstreitens verschiedener Autoren erhebliche Unterschiede, ja so erhebliche, dass mir auf Grund derselben sofort der Weg, den ich zu weiteren Untersuchungen einschlagen musste, vorgezeichnet war.

Was die geographische Verbreitung des Krebses betrifft, so ist schon verschiedenen Autoren aufgefallen, dass in den „gemässigten Breiten der östlichen und westlichen Halbkugel die Krebsgeschwülste allgemein verbreitet“ sind, dass sie „selten in den Ländern der heissen Zone“ und „noch seltener in den Gebieten des hohen Nordens“ vorkommen (Hirsch). In Grönland und auf den Faröern ist diese Erkrankung der Menschen noch nie beobachtet und sehr selten in Island; auch im Norden Asiens, in Sibirien und im nördlichen Teile von Britisch-Nordamerika soll Krebs nicht oder nur sehr wenig bekannt sein. In den südlichen Ländern von Südamerika und Afrika existiert der Krebs nur sehr selten, desgleichen in Vorderasien (Persien, Syrien, Arabien), etwas häufiger dagegen in Vorderindien und Japan. — Im Gegensatz hierzu findet man ihn sehr „häufig in Australien“.

So ungefähr berichtet Finger, der eine sorgfältige, wenn auch kurze Zusammenstellung über das gehäufte Vorkommen des Krebses veröffentlicht hat. Wir finden über diese Frage ferner mitgeteilt, dass auch in einzelnen Staaten erhebliche Differenzen bei dem Erscheinen dieser furchtbaren Erkrankung zu ermitteln waren. So ist von Rahts über eine Verbreitung des Krebses in Deutschland angegeben, dass im Staate Hamburg, im Regierungsbezirk Stralsund, im Donaukreise, im Nekarkreise und anderen Gegenden der Krebs ganz besonders häufig zu finden ist. Auch Kirchner und Heimann sind zu denselben Resultaten gekommen, dass nämlich geographische Unterschiede in dem Auftreten der Krebskrankheit sich feststellen lassen. Ich selbst habe gelegentlich einer Fahrt durch Südrussland und eines mehrmonatlichen Aufenthaltes im Norden von Persien in Erfahrung bringen können, dass tatsächlich ganz aussergewöhnliche Unterschiede in den einzelnen Ländern in dem Vorkommen der Geschwülste bestehen. So habe ich feststellen können, dass bis an die Südhänge des Kaukasus Krebs durchaus bekannt ist (es ist behauptet worden, dass die Erkrankung an Malaria die Erkrankung von Krebs ausschliesse; ich habe in Tiflis beide Erkrankungsarten feststellen können). Hingegen waren jenseits vom Arax, der Grenze Persiens und Russlands, Geschwülste im Norden Persiens absolut unbekannt. Ich habe in der Stadt Maku, in der ich einige Monate verweilte, und in welcher ich durch den Khan von Maku Gelegenheit hatte, mit den einzelnen persischen Familien als Arzt näher bekannt zu werden, nie gehört, trotz vielen Fragens und Forschens, dass sich auch nur ein einziger Einwohner dieser Stadt einer Krankheit entsinnen konnte, welche ich als eine „geschwulstähnliche“ hätte bezeichnen können. Wie weit sich im Norden von Persien die völlige Unbekanntschaft mit den Krankheiten der Geschwülste erstreckt, vermag ich nicht genau anzugeben.

Sind nun schon sehr auffällige Unterschiede in dem Auftreten von Geschwülsten bei der Berücksichtigung ihrer geographischen Verbreitung vorhanden, so treten dieselben noch schärfer hervor in ihrem örtlichen Vorkommen in den einzelnen Ländern, in denen sie allgemein verbreitet sind. — Nun ist es ja von vornherein klar, dass

bei dem Suchen nach einem örtlichen, gehäuftem Vorkommen und bei der Feststellung eines vielleicht begrenzten Bezirkes für die Verbreitung der Geschwülste, d. h. bei der Frage, ob an einer Stelle eines Landgebietes und in dieser Ortschaft der Krebs z. B. sich findet und an einer anderen nicht, ob er in jener Gegend häufiger anzutreffen ist, als in dieser, eigentlich nur das Land als solches zur objektiven Beurteilung in Betracht kommen kann; denn die städtische Bevölkerung ist ja — und besonders heute bei unseren modernen Verkehrsverhältnissen — so mobil und verändert sich derartig, dass bei dem Hin und Her einer städtischen Bevölkerung über das Vorkommen von echten Gewülsten in einer grösseren Stadt ein einigermaßen sicheres und objektives Urteil nicht gefällt werden kann. Und so hat tatsächlich nur die ländliche Bevölkerung, die ja doch im allgemeinen noch recht sesshaft ist, allen denen, die über die Frage, ob an dieser Stelle eines Landes mehr Geschwülste vorkommen, als an jener, ob verschiedene Länderstrecken ganz krebsfrei sind und andere Dörfer wiederum von dieser furchtbaren Krankheit ganz besonders heimgesucht werden, gearbeitet haben, ziemlich genau zu erforschen Gelegenheit gegeben.

Besonders haben sich englische und französische Autoren an der Erforschung dieser Frage beteiligt; so hat Arnaudet (Cormeilles) wohl als erster gezeigt, dass grosse Unterschiede in dem lokalen Vorkommen des Krebses bestehen, indem er speziell feststellen konnte, dass in Cormeilles in acht Jahren 15 pCt. an Krebs starben.

In Oulchy le Château (3000 Einwohner) starben nach Guelliot in 20 Jahren 14 Einwohner, d. h. 4 pCt., an Krebs. Guelliot berichtet ferner, dass in den Ardennen völlig krebsfreie Orte vorkommen.

Brunon teilt mit, dass in dem Dorfe Monjeon in zwei Jahren von 20 Personen 6 an Krebs gestorben sind.

Ebenso fand Noel in den Departements Ain und Jura Orte, in denen die Krebskrankheit völlig unbekannt war.

Auch Jackson und Reiche haben ähnliche Ergebnisse veröffentlicht.

Unter den deutschen Autoren ist besonders L. Pfeiffer zu

nennen, welcher analoge Beobachtungen machen konnte. So starben in Gr.-Obringen bei Weimar unter 234 Personen (in zwölf Jahren) 16 an Krebs. Ferner hat Behla über ein gehäuftes Vorkommen des Krebses in der Stadt Luckau berichtet. Die gleichen Resultate sind in Deutschland von Graf, Nicolai, Schuchard u. a. festgestellt worden.

Finger hat Untersuchungen über das Vorkommen des Krebses im Regierungsbezirk Potsdam und in der Mark Brandenburg im amtlichen Auftrage angestellt und drei Dörfer gefunden, die besonders von Geschwülsten heimgesucht worden sind, nämlich das Dorf Paarstein, das Dorf Gr.-Leppin und das Dorf Rohlsdorf.

Es ist interessant und verdient hierbei erwähnt zu werden, dass ein starrer Gegner der parasitären Theorie des Krebses aus England selbst berichtet, dass das sehr zahlreiche Auftreten von Krebs in einem Dorfe ein so erschreckendes sei, dass er, obgleich er an eine parasitäre Entstehung der Krebsgeschwülste nicht glauben könnte, dennoch in diesem Dorfe niemals leben wollte!!

Obgleich noch zahlreiche Autoren über diesen Gegenstand gearbeitet haben und die Literatur hierüber erheblich grösser ist, als allgemein angenommen wird, so möchte ich mich mit diesen Bemerkungen über die Literatur der geographischen Verbreitung und des örtlichen Vorkommens der Geschwülste begnügen.¹⁾ Aus ihnen war trotz einiger, widersprechender Angaben und Zweifel im grossen und ganzen zu ersehen, dass die Krebsgeschwülste, wie wohl die Geschwülste überhaupt, endemisch, in einzelnen Gegenden sehr häufig, in anderen weniger häufig vorkommen, während sie in noch anderen gänzlich unbekannt sind, d. h. dass es ein örtlich abgegrenztes Vorkommen der Geschwülste tatsächlich gibt.

Eine ganze Anzahl genannter und anderer Autoren stimmt nun ihren Befunden darin überein, dass Geschwülste vorzugsweise an denjenigen Orten vorkommen, wo sich auch Wasser befindet, während die krebsfreien Dörfer meist trocken und von Flüssen sehr weit entfernt liegen.

1) Vgl. das nachfolgende Literaturverzeichnis.

Entsprechend diesen Angaben hat Fiessinger 91 Krebsfälle untersucht, die sich über 40 Städte und Dörfer erstreckten, und gefunden, dass die Krebskrankheit fast immer längs der Wasserläufe zu finden sei. Millet berichtet über sieben Krebsfälle längs des Laufes eines Baches. Auch Haviland, welcher sehr zahlreiche und genaue Untersuchungen über diese Frage angestellt hat, berichtet, dass gerade da viel Krebs auftritt, wo durch die „Ufer einzelner Flüsse periodische Überschwemmungen stattfinden“, so in Stratford an dem Ufer des Avon, in Oxford an dem Ufer der Themse, ebenso in Reading, Richmond, in Downham Bezirk, an dem Ufer der Ouse, in Newbury an den Ufern des Kennet usw. Die Karte, die Haviland seinen Mitteilungen beigegeben hat, zeigt klar, dass trocken gelegene Plateaus wenig die Krebskrankheit kennen, im Gegensatz zu den feucht gelegenen Gegenden.

Nun sind freilich von anderen Autoren entgegen diesen Meinungen andere, sehr differente und auffällige Möglichkeiten hingestellt, welche als Grund einer Entstehung bzw. als Gelegenheit zur Entstehung von Geschwülsten bei der Häufigkeit ihres Vorkommens an bestimmten Gegenden und Stellen angegeben werden. So sollen einzelne Häuser an sich (Krebshäuser!) diese Gelegenheit bieten (nach Mollière, Shattock und d'Arcy Power). Auch selbst Fiessinger glaubt ausser seinen Feststellungen über das sehr häufige Vorkommen von Krebs längs der Wasserläufe noch gefunden zu haben, dass auch in der Nähe von Gehölz (Wald) und Buschwerk diese Erkrankungen häufig vertreten sind. Ja, man findet diesbezügliche genauere Ansichten in einer sehr grossen Zahl ausgesprochen, so von Behla, dass durch „Genuss von Gemüse“ Keime in den Menschen gelangen könnten, von Sorel, dass Fussböden, Teppiche u. a. mit „Krebs-säften in Berührung kommen“. Letzterer Autor ist freilich, trotz dieses Glaubens, nicht der Meinung, dass der Krebs contagiös sei, im Gegensatz zu anderen, welche eine Kontagiosität des Krebses annehmen!

Und so sind noch eine grosse Anzahl verschiedener Ansichten und Mutmassungen geäussert worden, welche alle hier anzuführen in den Rahmen dieser Forschungen und Mitteilungen kaum hineinpassen

würde.¹⁾ Waren daher die Ergebnisse aller Resultate über die bisherige Literatur dieser Frage weit entfernt davon, einen sicheren Schluss zu gestatten, so konnte dennoch, wenn auch mit grosser Vorsicht, nach den Angaben der überwiegenden Mehrzahl derjenigen Autoren, die hierüber gearbeitet haben, und welchen ich nach dem Gehalt ihrer Publikationen am ehesten Glauben schenken musste, als wahrscheinlich resultiert werden, dass meistens nur diejenigen Dörfer von Krebs besonders heimgesucht werden, die in unmittelbarer Nähe von stehendem oder fliessendem Wasser oder sonstigen Gewässern sich befinden.

Um mich nun selbst von der Richtigkeit oder Unrichtigkeit dieser Beobachtungen über ein gehäuftes und von der Gegend abhängiges Vorkommen von Krebs zu überzeugen, machte ich einige Reisen in den verschiedenen Gegenden der Umgebung von Berlin sowohl, als auch in Mittelddeutschland, und konnte tatsächlich gleichfalls beobachten, dass diejenigen Dörfer, in denen mehrere Fälle von Krebs aufgetreten waren, entweder in unmittelbarer Nähe von stehendem und langsam fliessendem Wasser sich befanden oder aber Überschwemmungen leicht ausgesetzt waren. Vollständig trocken gelegene Dörfer zeigten fast immer die Tatsache, dass ihre Einwohner gar nicht oder äusserst selten an einer Geschwulst gestorben waren.

Nach weiteren Forschungen und Feststellungen konnte ich dann zu dem Schluss kommen, dass für alle diejenigen „Fälle“ von echten Geschwülsten, welche sich in einwandsfreier Weise, soweit dies möglich, bis auf den ersten Ursprung ihres Entstehens verfolgen liessen, ohne dass ein Aufenthaltswechsel der Individuen, welche an dieser Krankheit litten, eingetreten war, sich in völlig übereinstimmender Weise die unmittelbare Nähe irgendwelcher Gewässer in ihren Wohnorten nachweisen liess.

Es war mir also der weitere Weg meiner Forschungen nach den Ergebnissen meiner histologischen und biologischen Unter-

1) Die genaueren Literaturangaben hierüber sind bei L. Pfeiffer, B. Schuchard, Finger u. a. zu ersehen (vgl. auch nachfolgendes Literaturverzeichnis).

suchungen vorgezeichnet. Denn, da ich auf Grund derselben zu dem sicheren Endresultat gekommen war, dass die Sporenbildung der Erreger der Geschwülste in einem zweiten Wirtstiere vor sich gehen musste, so lag nach den letzten, aus der Literatur sich ergebenden Beobachtungen sowohl, als auch nach den eigenen Ermittlungen über die geographische Verbreitung und das örtliche Vorkommen des Krebses die Wahrscheinlichkeit, dass das zweite Wirtstier der Histosporidien im Wasser zu finden war, sehr nahe, ja so nahe, dass ein anderer Schluss sich mir nur unschwer aufdrängen konnte. Um dieses zweite Wirtstier im Wasser aufzufinden, wählte ich mir nun die Dörfer der Mark Brandenburg, die bereits von Finger als „Krebsdörfer“ festgestellt waren, als Ausgangspunkt für meine weiteren Arbeiten. Es sind das die Dörfer Parstein, Gr.-Leppin und Rohlsdorf. Die Todesfälle an Geschwülsten in diesen drei Dörfern sind erheblich im Verhältnis zu anderen Todesursachen ebenso wie zu anderen Dörfern (in Gr.-Leppin = 1 : 12,5, in Rohlsdorf = 1 : 6,2 und in Parstein = 1 : 6,8); ihre Lage ist in unmittelbarer Nähe von Gewässern.

Das Aufsuchen der Erreger der Geschwülste innerhalb von Wirtstieren, welche in den, diesen Dörfern benachbarten Gewässern eventuell sich befanden, erforderte nun zuvörderst eine genaue Bekanntschaft mit der Tierwelt derartiger Gewässer, und so musste ich meine Kenntnisse erst genügend auf diesem Gebiete erweitern, bevor ich mich an meine eigentliche Aufgabe wagen durfte.

Nach der Vollendung derartiger Studien untersuchte ich den Inhalt der in Frage kommenden Gewässer auf alle, in ihnen vorkommenden Wassertiere. Zu diesem Zwecke liess ich mir Netze verschiedenster Qualität anfertigen, und zwar derartig, dass das eigentliche Netz aus einem Leinwandsacke bestand. Letzterer wurde von einer feineren oder dickeren Leinwand abwechselnd hergestellt. Ich habe später auch dichte Gaze verwandt, bin aber von deren Gebrauch bald abgekommen. Mit einem derartigen Netz — zuerst habe ich nur die aus dicker Leinwand verfertigten Netze verwandt, später wieder solche von feinerer Qualität, da in diesen das Wasser schneller abfloss — fischte ich nun so lange in den in Frage kommenden Gewässern, bis ich sämtliche Wassertiere in bezug auf ihren

Inhalt möglichst genau geprüft hatte. Es fanden sich alle möglichen Daphnidenarten, Cyklopidenarten, Cypriden u. a.; von irgend welchen Parasiten, die in bezug auf Form oder Inhalt ein gleiches Aussehen wie unsere Histosporidien gehabt hätten, konnte ich aber zunächst absolut nichts wahrnehmen. Ich fand zwar alle möglichen Ekto- und Entoparasiten, die wohl auch jedem Naturforscher dieser Arthropodenklasse mehr oder minder gut bekannt sind — alle derartigen bei Wassertieren befindlichen Ekto- und Entoparasiten sind vielfach schon beschrieben — aber von Sporozoen, die irgend welchen, ja auch nur den geringsten Anhalt für die Fortsetzung meiner bisherigen Untersuchungen über die Ursache der Geschwülste gaben, konnte ich trotz sorgfältigsten und eingehendsten Forschens monatelang nichts sehen. Ich muss hinzufügen, dass ich meine Untersuchungen in den, in unmittelbarer Nähe dieser Dörfer befindlichen Gewässern (teilweise auch in mittelbarer Nähe derselben, schon zur Kontrolle) sowohl im Winter als auch im Sommer angestellt habe. Ich begann dieselben im Hochsommer und setzte sie dann im Herbst unentwegt fort, zunächst in dem Glauben und in der Hoffnung, dass vielleicht nach Absterben und Verschwinden der im Sommer überall üppig wuchernden Mikrobenvelt sich leichter die, eventuell in irgendwelchen Wassertieren vorhandenen Histosporidien finden lassen würden. Später habe ich diese Studien deswegen bis in den Winter noch ausgedehnt, um bei den Schlussfolgerungen, die sich für die einzelnen Entwicklungsphasen der Sporenbildung der Histosporidien ergaben, zur sicheren Erlangung von Resultaten in keiner Jahreszeit die Untersuchungen zu verabsäumen; ich liess mir hierzu einfach die oberflächlichen Eismassen aufhacken und fischte dann in der gewöhnlichen Weise.

Um die Erreger der Geschwülste während ihrer Sporenbildung, falls dieselbe in irgend einem Wassertiere verlaufen sollte, zu erhalten, verfuhr ich in der Weise, dass ich einmal die einzelnen Wassertiere selbst vermittelst des Mikroskopes auf ihren Inhalt mit allen möglichen Vergrösserungen (d. h. ohne dass ihr Inhalt durch die Vergrösserungen sehr verändert [gequetscht] wurde) prüfte, und zweitens, dass ich die einzelnen Individuen mit feinen Nadeln zer-

pflückte und den ausfliessenden Inhalt möglichst schnell mikroskopischen Beobachtungen unterwarf, die manchmal stundenlang mein Auge beschäftigten.

Trotz der Vergeblichkeit eines Erfolges der mehrere Monate währenden, fortgesetzten Untersuchungen, liess ich nicht den Mut sinken. Ich überlegte vielmehr, dass, wenn die Möglichkeit eines Auffindens der Histosporidien in irgendwelchen Wassertieren bei derartigen Untersuchungen vorlag, dieselben in jedem Falle doch von mir gefunden werden mussten. Da ich mich immerhin auf mein, durch die langjährigen, unausgesetzten, histologischen und mikroskopischen Untersuchungen geschultes Auge so weit verlassen konnte, dass mir diese Parasiten bei derartig fortgesetzten Studien und bei einem solchen Vorkommen nicht zu entgehen vermochten, so musste der negative Erfolg dieser Studien also an der Art der Untersuchungsmethode liegen, falls der Gang aller meiner Forschungen richtig war. Und so drängte sich mir der Gedanke auf, dass ebenso, wie ich zur Auffindung der Parasiten im Gewebe der Geschwülste besonderer Vorsichtsmassregeln und besonderer Methoden in Anbetracht ihres so innig an das Leben des Gewebes gebundenen Daseins bedurft hatte, um sie in ihrem richtigen Zustande und ihrer gesamten Entwicklung zu erhalten, vielleicht auch die Histosporidien an das Leben ihres zweiten Wirtstieres derartig gebunden sein konnten, dass sie nach dem Absterben desselben gleichfalls wie bei den Menschen und Säugetieren sofort zugrunde gingen, da die gewöhnliche Art, derartige Parasiten zu finden und ihre Entwicklung festzustellen, nicht von Erfolg bei meinen weiteren Studien gekrönt wurde. Diesem, nunmehr in Erwägung zu ziehenden Faktor stellte sich allerdings die Anschauung entgegen, dass die eigentlichen Sporen eines einzelligen tierischen Parasiten gewöhnlich eine zähere Lebensweise besitzen, als ihre anderen Zellformen (meist bedingt durch ihre Membran), was ja auch durch den Umstand erklärt wird, dass die Spore bzw. der Sporozoit als eigentlicher Vermittler der Infektion mit einem besonderen Widerstand gegen äussere Einflüsse bewaffnet sein muss.

Aber trotz dieser sich entgegenstellenden Anschauung, die ja

auch noch ihre Aufklärung bei meinen weiteren Untersuchungen gefunden hat, blieb mir jetzt nichts anderes übrig, als die in Frage kommenden, d. h. die, in allen „Krebsdörfern“ benachbarten Gewässern vorkommenden Wassertiere entweder so auf ihren Inhalt zu untersuchen, dass bei der Untersuchung selbst das Leben der Wassertiere in keiner Weise gefährdet wurde, oder aber in einer, sie sofort tötenden und geeigneten Flüssigkeit zu fixieren und dann durch Schnittpräparate (Schnittserien) auf ihren Inhalt genau zu prüfen.

Was den ersten Punkt betrifft, so glaubte ich bereits bei den ersten Tieren, die ich derartig unter das Mikroskop brachte, dass sie völlig unversehrt am Leben blieben¹⁾, sehr auffällige Zellformen in ihnen zu erblicken, die mir wenigstens die Hoffnung erweckten, dass ich auf dem richtigen Wege zu sein schien. Da ich aber infolge des vielfach recht undurchsichtbaren Körpers der verschiedenen Wassertiere (besonders wenig durchsichtbar wegen ihres sehr entwickelten Eidotters) diese im lebenden Zustande des Materials angestellten Untersuchungen in keinem Falle als einwandfrei betrachten und mich auf sie verlassen konnte, machte ich mich möglichst schnell daran, den zweiten, in Erwägung gezogenen Punkt zur Erforschung weiterer Resultate zur Ausführung zu bringen. Ich fixierte eine Anzahl kleiner Wassertierchen — von jeder, in diesen Gewässern vorkommenden Gattung etwa ein Dutzend — in der Flemmingschen Flüssigkeit. Ich bemerke freilich sogleich, dass man bei dieser Fixation äusserst vorsichtig verfahren muss, da sonst die zarten Körper dieser Tiere durch irgend einen unvorhergesehenen geringen Umstand (allzu plötzliche

1) Zu diesem Zweck verfuhr ich folgendermassen: Ich verschaffte mir äusserst feine Deckgläschen, legte auf den Objektträger irgend ein feines Stückchen Holz, und dann auf das mit Sorgfalt auf den Objektträger heraufgebrachte betreffende Wassertierchen (Cyklops u. a.) das feine Deckgläschen sehr vorsichtig auf, und zwar so, dass zwischen Deckgläschen und Objektträger sich noch das Holzstäbchen befand, um einen allzu grossen Druck zu vermeiden; dann blieb das betreffende Wassertier während der Untersuchung am Leben. Starke Vergrösserungen waren freilich hierbei ausgeschlossen. Um den Inhalt des auf diese Weise untersuchten Wassertieres im lebenden Zustande von allen Seiten beobachten zu können, verfuhr ich so, dass ich in sehr vorsichtiger Weise das Deckgläschen hin und her schob, wodurch zu gleicher Zeit der beobachtete Cyklops sich hin und herdrehte, ohne sein Leben einzubüssen.

Einwirkung der Fixationsflüssigkeit u. a.) an dieser oder jener Stelle platzen können und der Inhalt dann sehr verschwommen später zutage tritt.

Aber auch bei diesen Untersuchungen wollte sich schon meine Geduld erschöpfen, da ich zuerst nichts sah, was mit Bestimmtheit meinen Beobachtungen einen sicheren Anhalt geben konnte. Erst als ich aus einem Gefäss, das ich einige Wochen in meinem Zimmer stehen liess, und in welchem sich trotz dieses Aufenthaltes eine Anzahl Cyklopiden am Leben erhalten hatten, ohne dass irgend welche sichtbaren bakteriellen Verunreinigungen entstanden waren, diese Wassertiere untersuchte, sah ich in ihnen nach Anfertigung von Schnittpräparaten (gleichfalls nachdem sie mit Flemmingscher Lösung fixiert, gehärtet, eingebettet und gefärbt waren), Zellen, die ich mit Sicherheit als Histosporidien wiedererkannte. Ihr Erkennen wurde mir besonders dadurch erleichtert, dass ich in den, von solchen Cyklopiden angefertigten Schnittpräparaten diejenigen so charakteristischen Parasitenformen fand, die wir in derselben Art des Vorkommens in dem Gewebe von Menschen und Säugetieren bereits genau kennen; auch innerhalb dieser Wassertiere hatte sich in diesen Parasitenzellen die eigentümliche ölartige, protoplasmatische Substanz gebildet, so dass durch eine solche Feststellung ein diagnostischer Fehlschluss nicht aufkommen konnte.

Dieser Befund in den Cyklopiden war so auffällig, dass sich mir unwillkürlich ein Vergleich mit Erfahrungen des praktischen Lebens hierbei aufdrängte, ein Vergleich, der selbst in einem so streng wissenschaftlichen Werk, wie das vorliegende, zum einfachen Verständnis für diese Befunde mitzuteilen mir gestattet sei. Es ist nämlich bekannt, dass im gewöhnlichen Leben die erwarteten Dinge fast immer sich anders oder wenigstens etwas anders gestalten, als man es erwartet hat. Und so überraschten auch mich die ersten günstigen Resultate bei dem „Suchen“ nach der Sporenbildung der Histosporidien. Denn statt Zellenbilder zu sehen, die mir eine solche Sporenbildung darzustellen oder wenigstens anzudeuten schienen, fand ich zunächst nur genau dieselben Parasitenformen, welche wir auch im Gewebe von Menschen und Säugetieren antreffen. Dieser Befund war um so auffälliger, als wir gewöhnlich bei der Verfolgung der Sporenbildung von Sporozoen immer wieder neu gestaltete und sich nur an die multiplikative Fortpflanzung derselben anschliessenden Zellen ausserhalb des eigentlichen Wirtstieres antreffen. Hier hingegen begegneten wir bei dem Auffinden von Histosporidien in einem zweiten Wirtstier (Cyklops) zunächst denselben Formen, wie in dem eigentlichen Wirte (Mensch). Die Erklärung hierfür sollten erst der Verfolg des Verbleibes der Sporozoiten und der Infektionsmodus liefern

Hatte ich also nach ungefähr weiterer halbjähriger, äusserst mühevoller Forschung einwandsfrei das Vorhandensein von Parasiten, welche ich als die Erreger der Geschwülste feststellen konnte, in Cyklopiden gefunden, so war mir, wenn auch noch die eigentliche Aufgabe der Verfolgung der Sporenbildung der Histosporidien, vor mir lag, doch wenigstens die Sicherheit gegeben, dass ich mich nicht vergeblich auf diesem Wege für die weitere Erforschung beschäftigt hatte, und die Sicherheit dafür, dass sich dann auch in jedem Falle die Endresultate aller meiner langjährigen Arbeiten, d. h. die Sporenbildung der Parasiten in diesen Wirtstieren, verfolgen, bzw. finden lassen müssten.

Während ich daher nach Zellen forschte, welche diese Sporenbildung der Histosporidien enthielten, bemühte ich mich zugleich festzustellen, einmal unter welchen Zellformen die Histosporidien in diesen Cyklopiden überhaupt vorkommen, und zweitens, welche Cyklopidenart die Wirtstiere für unsere Parasiten sind oder ob mehrere Cyklopidenspezies, bzw. auch noch andere Wassertiere diese Sporozoen enthalten. Zu diesem Zwecke machte ich ausserhalb Brandenburgs, besonders in Mitteldeutschland, verschiedene Reisen. Die speziellen Mitteilungen über die Forschungsversuche der einzelnen Exkursionen dürften sich wohl erübrigen, da sie für die Endresultate belanglos sind.

Ihre Ergebnisse zeigten mir, was auch für die Nachprüfung von Bedeutung ist, dass sich in der betreffenden Cyklopidenspezies, in der ich erst nach so langer Mühe das Vorhandensein der Histosporidien, zunächst ohne ihre Sporenbildung bemerken oder verfolgen zu können, konstatierte, fast immer in wenigen Exemplaren diese Parasiten sich befanden und nur — eine sehr auffällige aber häufig wiederkehrende Erscheinung — bei grösserem Temperaturwechsel (meist von dem Übergang sehr warmer zu kälterer Witterung) zahlreicher, in manchen Parasiten besonders zahlreich, vorkommen. Stets waren sie in der Leibeshöhle selbst vorhanden. Niemals habe ich sie im Eidotter und den hieraus gebildeten Eizellen beobachten können. Ihre Färbung ergibt die gleichen Resultate wie bei den im Gewebe vorkommenden Parasiten; ebenso sind sie hier, wenn auch in überwiegender Mehrzahl ihr Protoplasma die bekannte ölarartige Beschaffenheit zur

Schau trug, in der von mir als ersten Haupttypus im Gewebe beschriebenen herangewachsenen Form nachweisbar. Nachdem ich grosse Übung in der Erkenntnis ihres Vorkommens in den lebenden Cyklopiden (vergl. vorher) gewonnen hatte, habe ich sogar ihre Bewegungen und Formveränderungen innerhalb dieser Wassertiere deutlich unter dem Mikroskop beobachten und verfolgen können. Dieselben können sehr schnell vor sich gehen (ich erkannte sie bei künstlichem Licht mit sehr starker Abblendung). Ja, auch die von mir im Gewebe von Menschen und Säugetieren als Abschnürungen aufgefassten, eingebuchteten, parasitären Zelleiber glaube ich bei den lebenden Cyklopiden wiedergefunden und sogar den Vorgang dieses Abschnürens bei sich bewegenden Zellformen beobachtet zu haben. Ich sage ausdrücklich „glaube ich“, weil hier die Möglichkeit vorlag, dass bei der Beobachtung unter dem Deckglas doch vielleicht — und wenn ich bei dem Verfahren zum Studium lebender Cyklopiden noch so vorsichtig verfuhr (vgl. vorher) — durch plötzliche Druckschwankungen u. a. Zellzerreissungen oder ähnliche künstliche Bilder hervorgerufen werden konnten.

Die Cyklopiden haben je nach der Anzahl der Parasiten, welche sie enthalten, eine graugrünliche bis dunkelgraugrünliche Farbe und erscheinen im Gegensatz zu den hellen und meist makroskopisch durchsichtigen Wassertieren undurchsichtig und opak. Man darf sich jedoch nicht hierbei von der mehr oder minder dunkeln Färbung des Eidotters zugleich täuschen lassen; ebensowenig dürfen alle möglichen, in der warmen Jahreszeit in und auf Cyklopiden vorkommenden Parasiten (Rhizopoden, Flagellaten u. a.), die naturgemäss auch das Aussehen und die Farbe ihrer Wirtstiere verändern, zu groben Irrtümern Veranlassung geben. Vielmehr werden bei dieser Beschreibung die Kenntnisse über eine derartige Mikrobenvelt für den Nachprüfenden vorausgesetzt. Nach Feststellung des Vorkommens und der Art des Vorkommens der Histosporidien, der Erreger der Geschwülste, in diesen Wassertieren war also nun zunächst die weitere Frage, welche Cyklopidenspezies bzw. welche anderen Wassertiere noch unsere Parasiten enthielten, zu beantworten, um mich dann meiner eigentlichen und noch zu lösenden Aufgabe, der

Erforschung der Sporenbildung innerhalb dieser Wassertiere zuzuwenden.

Es ergab sich auf Grund dieser Forschungen für das Vorkommen der Histosporidien in einem zweiten Wirtstiere folgendes:

1. Als eigentliches zweites Wirtstier für das *Histosporidium multiforma* habe ich *Cyklops quadricornis* feststellen können. Aber auch noch in einer anderen *Cyklops*art, die ich nicht mit aller Sicherheit bestimmen konnte, fanden sich *Histosporidien*formen. Ich vermag nicht mit voller Bestimmtheit auszusagen, ob der in dieser zweiten *Cyklops*art gefundene Parasit *Histosporidium germinans* ist, da bei der sehr grossen Ähnlichkeit einzelner Formen kaum ein absolutes Urteil hierüber gegeben werden kann.

2. Ein weiteres zweites Wirtstier für die *Histosporidien* ergab auch schliesslich die Untersuchung von *Daphniden* und zwar *Daphnia longispina*.

Es liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, dass für *Histosporidium atrox* *Daphnia long.* das zweite Wirtstier ist, aber auch hierüber lässt sich ein definitives Urteil zurzeit nicht fällen.

Diese Mitteilungen müssen nun insofern eine Einschränkung erfahren, als ich nicht aussagen kann, ob nur die von mir gefundenen Arten dieser kleinen Wassertiere als Wirtstiere (Zwischenwirte) unserer Parasiten zu bezeichnen sind, und ob nicht vielmehr, was ich für wahrscheinlich halte, sich (in England und in Australien z. B.) noch andere Arten von der Gattung *Cyklops* und auch von der Gattung *Daphnia* bei der genauen Nachprüfung finden lassen werden, welche gleichfalls dadurch, dass sie die *Histosporidien* enthalten, als furchtbare Feinde der Menschen und Säugetiere zu betrachten sind. Erst das Zusammenarbeiten zahlreicher Autoren wird ja hierüber noch weitere Ergebnisse zeitigen. Immerhin glaube ich mit voller Bestimmtheit, mich dahin nach meinen so zahlreich wie nur möglich¹⁾ angestellten Untersuchungen äussern zu können, dass

1) Selbstverständlich war und ist es für einen Forscher, und wenn er noch so viel Mühe, Zeit und Kraft aufwandte, unmöglich, auf alle Länder und Erdteile, wo echte Geschwülste bzw. Krebse vorkommen, die diesbezüglichen Forschungen auszu dehnen.

nur die zu der Gattung *Cyklops* und zu der Gattung *Daphnia* gehörigen Wassertiere als zweite Wirtstiere die Erreger der Geschwülste beherbergen.

Wenn ich demnach statt der erhofften Sporenbildung zunächst nur das Vorkommen der Histosporidien — und zwar auffälligerweise zum Teil in den gleichen Formen wie im Gewebe der Menschen und Säugtiere, meist sogar in dem ausgewachsenen Zustande der Parasiten (vgl. Entwicklung) — habe bestimmen können, so musste ein weiteres Studium früher oder später doch schliesslich auch über das wichtige Moment der Sporenbildung unserer einzelligen Gegner Aufschluss geben. Jedoch wurde auch bei den, nach dieser Richtung nunmehr unternommenen Forschungen meine Geduld auf eine harte Probe gestellt; denn ich konnte trotz aller möglichen angewandten Methoden und Versuche hier zuerst nichts vorfinden, was als eigentliche Entwicklungsformen der Histosporidien zur Erzeugung von Sporen anzusehen mich berechtigte. Freilich verliess mich bei diesen, den letzten Feststellungen der Entwicklung der Parasiten gewidmeten Studien niemals die Ausdauer und die Geduld, da die Sporenbildung doch in jedem Falle gefunden werden musste, nachdem ich ihr Vorkommen überhaupt in den genannten Wassertieren mit voller Bestimmtheit immer wieder beobachten konnte. Und so fand ich denn auch schliesslich auf einer der unternommenen Exkursionen bei einem sehr plötzlichen Übergang von warmer Temperatur in eine erheblich kältere diese Wassertiere mit einer ganz bedeutend Zahl von Histosporidien angefüllt. Als ich diese Wirtstiere nun zur Konservierung in die (stets bei allen diesen zoologischen Exkursionen mit mir geführte) 4prozentige Formalinlösung gebracht hatte, so dass die in ihr befindlichen Parasiten möglichst rasch in ihrem augenblicklichen Zustande getötet und konserviert wurden, und dann am nächsten Tage nach Zerzupfung der ersteren die letzteren frei unter dem Mikroskop beobachtete, sah ich unter ihnen nicht nur diejenigen parasitären Zelleiber, welche die reifen Sporozoiten enthielten, sondern ich konnte auch durch Beobachtung sehr mannigfaltiger und verschiedenartiger Zellorganismen die einzelnen Phasen dieser Sporenbildung verfolgen, wobei mir freilich die genaue Kenntnis dieser Parasiten, die

ich durch die Untersuchung des Gewebes der Geschwülste gewonnen hatte, sehr zu Hilfe kam. Und so war mir die Gelegenheit geboten, von Zelle zu Zelle die einzelnen Phasen der Entwicklung der Histosporidien bei ihrer Sporenbildung festzustellen.

Die Sporenbildung der Histosporidien.

Ich werde mich begnügen, ebenso wie bei der Schilderung der multiplikativen Fortpflanzung der Erreger der Geschwülste im Gewebe der Menschen und Säugetiere, auch hier bei der Sporenbildung dieser Parasiten, dieselbe nur an einer Art zu beschreiben, da dies ja selbst für eine genaue Kenntnis dieser Parasiten ausreichen dürfte. Bei der grossen Verbreitung, die *Histosporidium multifforme* aufweist, ist es ja wohl auch erklärlich, dass ich gerade die Sporenbildung dieses Parasiten gefunden habe.

Wenn wir uns die einzelnen Parasitenzellen, wie ich sie auf der letzten Tafel (Tafel XXV) dargestellt habe, in ihrer Aufeinanderfolge vor Augen führen, so zeigt sich zunächst in den Fig. 5, 6 und 7 eine beinahe ähnliche, wenn nicht gleiche Bildung junger Keime, wie wir sie bei der multiplikativen Fortpflanzung im Gewebe ausführlich kennen gelernt haben. Der Kernpunkt der Parasiten wächst durch Volumenzunahme, und es bildet sich um ihn aus dem körnigen Protoplasma eine ölartige plasmatische Schicht, aus welcher zunächst keine Zellmembran ausgeschieden wird. In denjenigen Parasitenzellen, deren plasmatische Substanz vollständig diese eigenartige Beschaffenheit besitzt, scheint eine Umwandlung von Kernen zu jungen Keimen, wenigstens soweit ich das nach meinen Erfahrungen beurteilen kann, ebenso stattzufinden, wie in den gewöhnlichen Formen. Es beginnt darauf die sich vollziehende Sporenreifung durch die gleichmässige Bildung einer Anzahl solcher Körperchen. Zu gleicher Zeit fängt das übrig gebliebene körnige Protoplasma an, sich mehr und mehr an die Peripherie der Zelle zurückzuziehen und verschwindet schliesslich ganz, sobald eine sehr erhebliche Anzahl solcher kugliger oder ovaler, kleiner Keime sich gebildet haben. Inzwischen hat sich die Membran des Parasiten selbst, welche auch innerhalb der Wassertiere die interessante und uns bekannte Einbiegung an einer Stelle ihres Verlaufes bei

ihrer sonstigen unregelmässigen Form zeigt, allmählich mehr und mehr abgerundet und nimmt schliesslich im weiteren Verlauf eine völlig kreisrunde Beschaffenheit an. Während dieser ersten Periode der Sporenbildung ist ein eigentlicher Kern bzw. Kernpunkt in derartigen neugebildeten, ineinander geschachtelten und zusammengedrängten Körperchen, welche das Innere des Parasiten nach ihrer Vermehrung mehr und mehr ausfüllen, nicht darstellbar, da in diesem Stadium eine Trennung der neugeformten protoplasmatischen Substanz und der durch Volumenzunahme vergrösserten chromatischen Substanz noch nicht stattgefunden hat.

Es beginnen darauf, nachdem allmählich der ganze Zelleib des Parasiten mit derartigen Körperchen vollständig angefüllt ist, diese Körperchen sich zu derjenigen Form von Organismen umzugestalten, welche wir in ähnlicher Weise im Gewebe der Geschwülste kennen gelernt haben. Es bildet sich demnach in dieser, von mir so genannten zweiten Periode ein Kernpunkt, eine Zellmembran und eine plasmatische, ölarartige Masse, welche jedoch diese ölarartige Substanz zunächst nicht in eine körnige umwandelt. Diese Erscheinungen sind in Fig. 8 und 9 der Tafel XXV dargestellt. Wir sehen nunmehr in Fig. 10 derselben Tafel ein Verschwinden sämtlicher, diese kleinen Keime umgebender Membranen, während die Zellmembran des gesamten Zellorganismus sich verdoppelt hat, und zwar in der Weise, dass wir eine helle innere, sehr zarte, und in minimalem Abstände von ihr eine äussere, stärkere Zellmembran erblicken. Durch direkte Teilung der zurück gebliebenen Kerne entstehen nun eine Masse kleinster körnchenartiger, chromatischer Substanzen, von denen jede einen hellen Hof um sich formt. Da mich die Färbungen bei der Verfolgung der weiteren Sporenbildung überhaupt ganz im Stiche liessen, so konnte ich und kann ich auch nicht aussagen, ob hier gleichfalls, wie bei der multiplikativen Fortpflanzung eine Scheidung von Haupt- und Nebenchromatin stattgefunden hat. Meine persönliche Ansicht jedoch neigt zu dem Glauben, dass auch hier eine Trennung des Chromatins bei dem Vorgange der Bildung dieser kleinen chromatischen Körnchen eingetreten ist, und zwar in der Weise, dass das Hauptchromatin die

eigentlichen Kerne dieser Keime darstellt, während das Nebenchromatin teilweise sich in feinen Fasern in einem gewissen Abstände um diese Kerne bzw. um die aus ihnen gebildeten chromatischen Körnchen und teilweise vielleicht in dem noch vorhandenen Plasma lagert.

Aus jedem dieser kleinsten, chromatischen Körnchen geht nun ein Sporozoit hervor, indem nach eingetretener und beendeter Teilung — ich kann dies wohl nach dem Vorhergesagten schliessen — das Nebenchromatin sich wiederum mit dem Hauptchromatin, d. h. mit diesen Körnchen, verbindet, wodurch der eigentliche Kern des neuen Sporozoiten gebildet wird, während die plasmatische Masse seinen weiteren Inhalt, seine Gestalt, ebenso wie die ihn umgebende Membran formt.

Die Anzahl der Sporozoiten in einer solchen Zelle ist im allgemeinen eine grosse; wenn ich auch nichts bestimmtes über sie aussagen kann, so bin ich doch der Ansicht, dass weit über 100 vorhanden sind.

Sobald eine solche Formation der Sporozoiten stattgefunden hat, wodurch die dritte Periode der Sporenbildung festgestellt ist, verschwindet die sehr zarte innere Zellmembran des gesamten Organismus, während die stärkere und restierende Zellmembran an einer Stelle des Zelleibes eine sehr starke Einbuchtung, und zwar zunächst nach innen zu, vornimmt. Die Art des Ausschlüpfens der Sporozoiten aus dieser Zelle kann ich nicht genau angeben, doch habe ich Parasiten sehen können, die, wie Fig. 12b auf Tafel XXV, eine deutliche, weite Öffnung zeigten, so dass die beiden Enden der geöffneten Zellmembran sich nach aussen hin in ihrem Verlaufe verfolgen liessen. Ob diese Art der Öffnung die Folge des innerhalb der reifen Parasitenzelle herrschenden Druckes, hervorgerufen durch die Masse der Sporozoiten, ist, oder ob dieselbe durch das, nach der Konservierung und nach der Zerzupfung des Wassertieres die Parasiten umgebende Medium bewirkt wird, das mit Sicherheit anzugeben, liegt ausserhalb des Bereiches meiner Feststellungen. In jedem Falle sieht man an einigen Zellen, welche die reifen Sporozoiten enthalten, im freien Zustande diese Öffnung, so dass die Art, wie sie aus der Zelle selbst ins Wasser gelangen, verständlich wird (vgl. unten). —

Nachdem wir so den Verlauf der Sporenbildung von Histosp. multiforme in ihrem zweiten Wirtstiere kennen gelernt haben, wollen wir die Art der Sporenbildung, so wie ich sie nach den Bildern der sich in Cyklopiden vorfindenden Zellen habe finden können, mit demjenigen, was wir bisher von der Sporenbildung der Sporozoen wissen, vergleichen. Bei diesem Vergleich zeigt sich zunächst, was auch schon aus der Beobachtung der Entwicklung der Parasiten im Gewebe der Menschen und Säugetiere zu ersehen war, dass die Sporenbildung der Histosporidien ohne jede vorhergegangene Vereinigung zweier gleicher oder ungleicher Individuen entsteht, d. h. dass dieselbe auf ungeschlechtlichem Wege vor sich geht. Es vollzieht sich vielmehr die Reifung der Sporozoiten in durchaus einfacher Form durch Umwandlung von Kern und Protoplasma innerhalb der für die Sporenbildung präformierten Parasitenzellen.

Wir sehen also einmal, dass diese Sporozoen derjenigen Sporozoengruppe unterzuordnen sind, deren Fortpflanzung — nach meiner Einteilung — eine ungeschlechtliche ist. Bei weiteren Vergleichen zwischen der Sporenbildung der Histosporidien mit denjenigen sporozoären Parasiten, die sich auch ungeschlechtlich fortpflanzen, sehen wir aber ausserordentliche Differenzen. Wir wissen nämlich, dass die Sporenbildung anderer, sich ungeschlechtlich fortpflanzender Sporozoen (z. B. von Myxosporidien, Mikrosporidien) durch Auftreten sog. Polkapseln und Polfäden in den die Sporen beherbergenden Zellen (zur Reifung der Sporozoiten) sich dokumentiert. Derartige Erscheinungen treten niemals bei der Sporenbildung der Erreger der Geschwülste auf. Wir haben also in dieser Beziehung die bei dieser Sporozoengruppe durchaus seltene Erscheinung, dass die Sporozoiten ohne jede Bildung von Polkapseln und Polfäden heranreifen.

Die wichtigste Unterscheidung, zwischen der Sporenbildung der Histosporidien und denjenigen Sporozoen, welche gleichfalls ihre Sporen auf ungeschlechtlichem Wege bilden — eine Unterscheidung, die überhaupt die Lösung dieses ganzen Problems der Entwicklung und Infektionsart dieses Parasiten zu einer so schwierigen gestaltete —, liegt nun darin, dass wir bisher nur die Kenntnis hatten, dass aus einer, im Wirtstiere befindlichen Parasitenzelle in fortlaufender

Entwicklung die Sporen gebildet werden, sei es, dass diese Zelle direkt aus dem Wirtstiere in einen zweiten Wirt (Haemospor.) oder in die freie Aussenwelt gelangt (Coccidien), sei es, dass sie unmittelbar aus dem Wirt in das Wasser kommt, u. a., während der Verfolg der Entwicklung der Sporenbildung der Erreger der Geschwülste das interessante Faktum zeigt, dass nicht direkt aus dem ersten Wirtstiere eine die Sporen erzeugende Zelle dieser Parasiten von dem zweiten Wirtstiere (Zwischenwirt) aufgenommen wird, sondern dass dieselbe sich vollständig unabhängig und selbständig in einem zweiten Wirtstier bildet. Jetzt verstehen wir auch, weshalb ich — zu meinem grössten Erstaunen — in Cyklopiden (als zweiten Wirtstieren der Histosporidien) teilweise und genau die gleichen Formen der Histosporidien zuerst antraf, wie im Gewebe von Menschen und Säugetieren. Denn dieselben entwickeln sich in den Cyklopiden gänzlich unabhängig von den Säugetieren und zwar kann dies nur, wie wir noch sehen werden, dadurch sich ereignen, dass das Wasser selbst, in dem diese Tiere sich befinden, die Infektion unter ihnen vermittelt.

Als Hauptergebnisse für die Sporenbildung der Histosporidien kann man also feststellen,

a) dass dieselbe unabhängig von dem eigentlichen Wirtstiere in einem zweiten Wirtstiere verläuft und

b) sich auf ungeschlechtlichem Wege vollzieht, und zwar durch einfache Umwandlung von Kern und Protoplasma, ohne jede Bildung einer Polkapsel oder eines Polfadens.

Infektionsmodus.

Habe ich auf diese Weise die Reifung der Sporozoiten in ihren zweiten Wirtstieren bis zur Vollendung der Reifung beobachten und sie hier mitteilen können, so wirft sich die für die Praxis wichtigste Frage nunmehr auf: wo bleiben die Sporozoiten, wo gelangen sie hin, und von wo aus findet die Infektion der Menschen und Säugetiere sowohl als der Wassertiere untereinander statt? Von so ausserordentlicher Wichtigkeit die Beantwortung dieser Frage ist und von so weittragender Bedeutung für jeden einzigen Menschen — schien es doch durch Auffindung des Verbleibes der Sporozoiten und durch

die Feststellung der Art ihrer Infektion möglich, sich vor der Akquisition jeder Geschwulst zu hüten und zu schützen — dieselbe sich gestaltet, so bin ich doch nicht imstande, ganz genau anzugeben, auf welche Weise die Sporozoiten an den Ort gelangen, von wo aus die eigentliche Infektion statthat. Denn wenn ich auch mit Bestimmtheit die Stelle ihres Vorkommens, von wo aus sie Menschen und Säugetiere sowie andere Wassertiere infizieren, mitteilen kann, so bleibt dennoch die Frage offen, wie ihre reifen Sporozoitenformen an diesen Ort aus demjenigen zweiten Wirtstiere (Cyklops), in welchem sie ihre Sporen gebildet haben, gelangen.

Die Sporozoiten kommen nämlich aus den Cyklopiden und aus den Daphniden in das Wasser, von wo aus sie in ihrem freien Zustande das Gewebe der Menschen und Säugetiere sowohl, wie auch wiederum andere Wassertiere befallen.

Die Angabe dieser Tatsache erhielt ich durch folgende Beobachtungen: Einmal waren weder der Eidotter noch die Eizellen dieser Wassertiere von den Histosporidien in irgend einer der vorkommenden parasitären Zellformen jemals befallen, so dass für die Wassertiere untereinander ein vermittelndes Agens zur weiteren Infektion vorhanden sein musste.

Ferner konnte ich — und dies ist wohl das wichtigste und ausschlaggebendste Moment für meine Behauptung — mit dem Wasser, in welchem sich diejenige Cyklopsspezies befunden hatte, welche die Wirtstiere unserer Parasiten enthielt, durch Injektion an Tiermaterial echte Geschwülste erzeugen, nachdem die Cyklopiden aus dem Wasser entfernt waren (vergl. später unter Infektionsversuche).

Es war also der Schluss zu ziehen, dass die reifen Sporozoiten aus ihren zweiten Wirtstieren in das Wasser gelangen und von hier aus in freiem Zustande in die Eingangspforten der Menschen und Säugetiere, wie auch in andere Wassertiere; d. h. sie befallen in genau derselben Weise andere Wassertiere wie diejenigen Menschen und Säugetiere, welche ihnen auf irgendeine Weise zu dieser Invasion Gelegenheit geben, sei es, dass an dieser oder jener Stelle des Körpers eine Öffnung sich befindet, sei es, dass das Gewebe hier oder dort lädiert oder schwächer ist, sei es, dass die Parasiten im-

stande sind, in der Sporozoitenform selbst in die Blut- oder Lymphbahn zu gelangen, so dass sie auf solchem Wege in dasjenige Gewebe, welches durch seine Schwäche oder ein Trauma nur sehr geringen oder keinen Widerstand leisten kann, einzudringen vermögen. Denn wenn dieser fürchterliche Feind des Menschen und des Säugetieres während seiner Entwicklung im Gewebe in seinen eigentlichen und ausgewachsenen Formen niemals selbständig in der Blut- oder Lymphbahn leben kann, so ist diese Erscheinung bei seiner Sporozoitenform hinfällig; vielmehr vermögen die Sporozoiten selbst auch durch die Lymphbahn an jede Stelle des Körpers zu gelangen, so dass wir jeder möglichen Infektion, d. h. an jeder beliebigen Stelle unseres äusseren und inneren Körpers, sobald wir mit dem Wasser, in welchem dieselben sich aufhalten, in Berührung kommen, vollständig preisgegeben sind. Freilich ist es wohl ohne weiteres verständlich, dass die, durch die natürlichen Eingangspforten des Körpers den Parasiten direkt und dadurch besonders leicht zugänglichen Gewebe auch besonders häufig von ihnen befallen werden.

Vergleichen wir nun auch hier wieder den Modus der Infektion mit demjenigen uns bekannter Sporozoen, die als Erreger von Krankheiten die Entwicklung ihrer Sporenbildung in einem zweiten Wirtstiere vollenden, so ergeben sich bei diesem Vergleich zwischen tierischen Blutparasiten (z. B. Malariaparasiten), deren Sporenbildung ja in einem Insekt (*Anopheles*) verläuft, und unseren Gewebsparasiten (*Histosporidien*) in auffälliger Weise zwei Unterschiede. Einmal findet keine direkte Infektion der Menschen und der Säugetiere durch die *Cyklopiden*, wie bei der Malaria durch Stich der Insekten, statt, und zweitens infizieren sich auch die *Cyklopiden* nicht von neuem durch die an Geschwülsten erkrankten Menschen und Säugetiere. Es findet demnach zwischen *Cyklops* und Mensch in ihren Beziehungen zu den Erregern der Geschwülste kein geschlossener Kreis (wie zwischen Insekt und Mensch bei der Malaria z. B.) statt, sondern für Mensch (oder Säugetier) und für den Zwischenwirt ist, wenn ich mich so ausdrücken darf, das Bindeglied in ihren Beziehungen zu den Parasiten das Wasser.

Diese Differenzen bei dem Infektionsmodus der Blutparasiten

und Gewebsparasiten erhalten dadurch besonders noch eine Bestätigung, als ich ja in dem Gewebe der Geschwülste niemals irgendwelche, einzellige parasitäre Individuen bemerkt habe, welche gleichartig oder von einander ungleich durch Verschmelzung eine Zelle hervorgebracht hätten, die als die Mutterzelle der an anderer Stelle eintretenden Sporenbildung hätte betrachtet werden können. Denn, wenn nämlich durch Konjugation zweier Individuen im Gewebe von Mensch und Säugetier eine solche Mutterzelle bzw. Cystenzelle entstanden wäre, oder auch nur überhaupt die Bildung zweier solcher parasitärer Individuen (Gameten) in einer Geschwulst bemerkt wäre, dann würde irgend ein Bindeglied zwischen Mensch und Wassertier in ihren Beziehungen zu den Parasiten unmöglich sein; vielmehr hätte dann in jedem Falle eine direkte Beziehung zwischen Cyklops und Mensch oder Säugetier bestehen müssen, um die parasitäre Mutterzelle bzw. die Ausgangszelle der Sporenbildung oder aber die beiden sich zu geschlechtlicher Vereinigung paarenden Individuen aus dem Menschen in das Wassertier gelangen zu lassen. Da jedoch die Sporenbildung der Histosporidien eine ungeschlechtliche ist, so war eine direkte Verbindung zwischen Cyklops und Mensch nicht erforderlich; denn die durch einfache Umwandlung von Kern und Protoplasma die Sporen bildende Parasitenzelle konnte als solche in einem zweiten Wirtstiere selbständig gebildet werden oder aber präformiert von vornherein vorhanden sein.

Wir sehen also, dass die multiplikative Fortpflanzung der Histosporidien vollständig für sich abgeschlossen und fast ohne inneren Zusammenhang mit ihrer Sporenbildung verläuft. Die Sporen freilich müssen unter allen Bedingungen in einer direkten Beziehung zu der weiteren Entwicklung der Parasiten, d. h. zu ihrer multiplikativen Fortpflanzung stehen, was ja auch durch Vermittelung des Wassers nach dem geschilderten Infektionsmodus geschieht. (vgl. vorher.) —

Zum Schluss dieses Kapitels über die gesamte Entwicklung der Histosporidien dürfte es noch erforderlich sein, dasjenige mitzuteilen, was ich bei der Durchsichtung der literarischen Angaben über die bisher in diesen Wassertieren bekannten Parasitenformen gefunden habe, um festzustellen, ob vielleicht nicht schon gleiche

oder ähnliche Beobachtungen hierüber vorlagen. Aber so sehr ich auch suchte, so konnte ich zunächst keine literarischen Angaben entdecken, die mit dem, was ich über die Sporenbildung der Histosporidien mitgeteilt habe, sicher in Einklang zu bringen waren. Erst als ich die neueste Literatur hierüber nachforschte, fand ich, dass einige französische Autoren (Mesnil, Caullery und Marchoux) einige Angaben über das Vorkommen von Sporozoen in Cyklopiden gemacht haben, die vielleicht mit den vorliegenden Befunden in der Zukunft unter eine Haube gebracht werden können; ich sage ausdrücklich „in der Zukunft“, denn nach dem, was diese Autoren über diese in Cyklopiden vorkommenden Parasiten, die sie als „Aplosporidien“ bezeichnen, bisher mitgeteilt haben, kann ich beim besten Willen heute nicht behaupten, dass ihre Befunde sich mit dem, was ich beobachtet habe, irgendwie decken. Ja, auch eine andere Mitteilung, auf welche diese französischen Autoren selbst zurückgehen, und die sie mit den ihrigen mehr oder minder identifizieren, gibt mir nach der Darstellung der Abbildungen keine absolut sichere Gewähr dafür, dass der Autor derselben (Schewiakoff) die gleichen Parasiten in Cyklopiden beobachtet hat, die ich in diesem Werke beschrieben habe.

Während ich daher zu dem Schlusse kommen musste, dass irgend eine sichere Kenntnis über diese, im Gewebe der Menschen und Säugetiere gefundenen Parasiten auch in bezug auf die Entwicklung ihrer Sporenbildung in den Wassertieren trotz dieser auffälligen Beobachtungen genannter französischer Autoren und des russischen Zoologen nicht existierte, erschien plötzlich eine Arbeit von Stempell, welcher den Befund einer neuen Sporozoenart in „*Daphnia longispina*“ in dem „Archiv für Protistenkunde“ mitteilte. Die Abbildungen, die dieser Autor seiner kurzen Mitteilung beigab, zeigten auf den ersten Blick, dass es sich hier tatsächlich um den gleichen Parasiten handelte, wie ich ihn bereits in Cyklopiden und auch Daphniden hatte auffinden können.

Diese, zugleich mit den Ergebnissen meiner Forschungen kurz mitgeteilten Befunde über die Sporenbildung eines neuen Sporozoons in *Daphnia longispina* von Stempell, welche sich grösstenteils mit dem, was ich über die Sporenbildung der Histosporidien in Cyklops

quadricornis ermitteln konnte, deckten, waren für mich bei den zurzeit immer noch herrschenden fatalistischen Anschauungen über die Ursache der Geschwülste von nicht zu unterschätzender Bedeutung, weil sie mir zugleich eine Bestätigung eines Teils meiner gesamten Forschungen auf dem Gebiete der Ursache und des Gewebes der Geschwülste brachten.

Bei der vorliegenden ausführlichen Beschreibung der gesamten Entwicklung der Parasiten erübrigt es sich, auf diese kurze Mitteilung und auch auf die Unterschiede unserer Untersuchungen näher einzugehen, zumal genannter Autor auch nicht die leiseste Ahnung davon gehabt hat, welche für die Pathologie der Krankheiten ausserordentlich wichtige, parasitäre Organismen er dargestellt hatte.

Ist nunmehr auf Grund der gesamten vorliegenden Schilderungen der Zyklus der Entwicklung der Histosporidien vollendet, so dürfte es jedoch angebracht sein, noch die notwendigen Angaben über die Infektionsversuche zu machen, die ich mit dem, die reifen Sporozoiten der Histosporidien enthaltenden Wasser angestellt habe.

Infektionsversuche.

Um Geschwülste zu erzeugen, verfuhr ich — wie bereits kurz erwähnt — in der Weise, dass ich Gefässe verschiedener Grösse, welche mit dem Wasser gefüllt waren, das die zweiten Wirtstiere der Histosporidien nach mikroskopischen Untersuchungen enthielt, ungefähr 14 Tage in meinem Zimmer stehen liess. Sodann befreite ich das Wasser von den Cyklopiden und spritzte nun mit Hilfe einer dünnen, sterilen Injektionsspritze dasselbe in verschiedene Tiere an bestimmten Stellen ein. Ich habe zunächst als Injektionsstellen die Brustdrüsen von Hündinnen gewählt, weil dieselben wohl zur weiteren Beobachtung am geeignetsten waren. War dieses Wasser, welches ich injizierte, niemals ganz steril — obgleich auffallenderweise besondere bakterielle Verunreinigungen sich, solange die Wassertiere am Leben blieben, nicht einstellten, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass die betreffenden Wassertiere sich vermehrende Bakterien zu ihrer Nahrung gebrauchten — so gelang es mir doch dreimal, Geschwülste in den Brustdrüsen von Hündinnen

zu erhalten, die von vornherein, ohne die Störung einer erheblichen entzündlichen Reaktion ihre Natur als echte Geschwülste erkennen liessen. In der grossen Mehrzahl der Fälle jedoch entstanden an den Injektionsstellen in den ersten Tagen ausserordentlich grosse, scheinbare Tumormassen (bis faustgross), deren Inhalt sich bald verflüssigte und in wiederum einigen Tagen, nachdem sich eine Öffnung gebildet hatte, ausfloss. Diese Flüssigkeit war meist eitriger Natur, in einigen Fällen serös, mit geringem Blutgehalt. Ob ich in letzterem Falle Cystadenome in ihrem ersten Stadium vor mir gehabt habe, deren Inhalt von selbst bei der ausserordentlich schnellen Verflüssigung sich eine Öffnung ins Freie bahnte, vermag ich nicht mit Sicherheit zu beurteilen. Denn die Randpartien solcher geschwulstartigen Bildungen wuchsen niemals derartig aus, dass sie die bei Cystadenomen nach den bisherigen pathologischen Ansichten erkennbaren Merkmale bestimmt boten; ausserdem gewährte auch die nach dem Ausfliessen des Inhaltes der gebildeten Cysten schnell eintretende Resorption von restierenden „Gewebs“-Massen keine Gelegenheit zu exakten histologischen Untersuchungen, so dass ich nicht über die tatsächliche Natur derartiger, auf experimentellem Wege erzeugter „Cystengeschwülste“ etwas Sicheres auszusagen imstande bin.¹⁾ Nur in zwei Fällen blieb längere Zeit (14 Tage) der Tumor bestehen und zeigte nach Exstirpation das Bild eines Cystadenom.

Da, wo kein derartiger, sich verflüssigender Inhalt erschien, und wo von vornherein der entstehenden kleinen Geschwulst der Charakter jeder entzündlichen Reaktion fehlte oder wenigstens nur so aufgetreten war, dass er makroskopisch sich in keiner Weise bemerkbar machte, bildeten sich an den Brustdrüsen dreier Hündinnen kleine Geschwülste, die ich in den einzelnen Fällen in dem Zeitraum

1) Ich habe auch mit Wasser, in welchem sehr kleine Cyklopiden sich befanden, in denen sich nach ihrem Aussehen (Farbe u. a.) die Parasiten vermuten liessen, verschiedene Injektionen gemacht in der Ansicht, dass vielleicht auf diese oder jene Weise, z. B. nach schnell eintretendem Tode dieser Wassertiere, eine direkte Infektion der Histosporidien von dem Cyklops auf das Säugetier statthaben könnte. Die so erzeugten „Geschwülste“, die vielfach in einigen Tagen eine ausserordentliche Grösse erreichten, verhielten sich jedoch so, wie oben geschildert.

von zwei bis drei Wochen bzw. vier Wochen exstirpierte, um die Diagnose sicherzustellen und um auch die ersten Entwicklungsstadien der Histosporidien in ihnen zu finden. Mikroskopisch zeigte eine dieser Geschwülste eine „Adenom“, eine zweite eine „Carcinom“ und die dritte ein Adenofibrom.

Es bedarf gar keiner weiteren Mitteilung, dass ich ausserordentlich viele Injektionen zu verschiedener Zeit und in verschiedenen Intervallen machte, ohne irgend ein Resultat, abgesehen von dem einer entzündlichen Reaktion, zu erhalten. Es lag wohl auch ohne weiteres auf der Hand, dass die Sporenbildung der Histosporidien nicht immer und unter allen Umständen bei den zweiten Wirtstieren, wie wir das ja auch schon erfahren haben, eintritt, sondern wohl gleichfalls von verschiedenen Bedingungen abhängig ist, deren eine und wichtigste nach meinen Untersuchungen höchstwahrscheinlich in einem Temperaturwechsel des Wassers liegt. Ich habe ferner solches Wasser Ratten und Mäusen, so gut das möglich ist, eingeflösst und ich hatte die Freude, bei einer von sechs auf diese Weise in den Magen injizierten Ratten acht Tage nach einer solchen Injektion bei der Sektion derselben, welche durch ihren spontanen Tod bedingt wurde, eine kleine Geschwulst im Magen zu finden, die nicht nur ich als ein frisches Magenpapillom diagnostizieren konnte, sondern die auch von anderer fachwissenschaftlicher Seite bereits makroskopisch als eine solche Geschwulst festgestellt wurde.¹⁾

Ich habe auch Lungentumoren bei Ratten durch solche Injektionen erhalten, die jedoch niemals frei von stark entzündlichen Wucherungen (und selbst eitrigen Prozessen) waren, so dass ich hier nicht von einem sicheren Resultat sprechen kann.

Ich will mich mit der kurzen Mitteilung dieser Ergebnisse von Infektionsversuchen begnügen, da es ja nur darauf ankam, tatsächlich eine Geschwulst zu erzeugen, um den Kreis der Beweise für die Pathogenität dieses Sporozoons für Menschen und Säugetiere zu schliessen. Denn es lag mir nicht daran, wiederum neue Geschwülste

1) Die Präparate dieser, bei Tieren erzeugten Geschwülste sind von mir teils makroskopisch, teils mikroskopisch in der Berliner physiologischen Gesellschaft am 10. Februar 1905 demonstriert worden.

zu erzeugen, die nur weiteren Untersuchungen dienen sollten, da mir die Feststellung der Entwicklung der Parasiten eine so genaue Aufklärung über das ganze Gewebe der Geschwülste gebracht hatte, dass sich jede weitere histologische Untersuchung fernerhin für mich erübrigte. Vielmehr überlasse ich es gern denjenigen, die diese Befunde nachprüfen, noch weitere Erfahrungen auf diesem Wege zu sammeln. —

Übereinstimmung des Vorkommens
der die Parasiten enthaltenden Zwischenwirte und der
Geschwülste.

Nachdem durch das Auffinden der zweiten Wirtstiere der Histosporidien der Ort des Vorkommens der Erreger der Geschwülste und durch die Feststellung ihrer gesamten Entwicklung die Art und Weise der Infektion mit diesen Parasiten nachgewiesen war, schloss sich noch die Frage an, ob das lokale Vorkommen und die geographische Verbreitung der Geschwülste, speziell der Krebsgeschwülste, mit dem lokalen Vorkommen und der geographischen Verbreitung der aufgefundenen Wirtstiere der Histosporidien übereinstimmt.

Nun habe ich vorher bei der Besprechung des lokalen Vorkommens der Geschwülste durch die verschiedenen Literaturangaben aus Frankreich, England und Deutschland bereits feststellen können, dass viele Autoren, die über diese Frage gearbeitet haben, in dem einen Punkte, ich kann wohl sagen, übereinstimmen, dass da, wo Geschwülste häufiger vorkommen, sich immer stehende oder fließende Gewässer in unmittelbarer Nähe befinden und zwar in derartiger auffälliger Weise, dass im Gegensatz hierzu völlig krebsfreie Orte auf trocken gelegenen Plateaus liegen. Da nun das Leben und die Existenz der Cyklopiden wie der Daphniden an das Wasser als solches gebunden ist (denn die Eizellen von Daphniden z. B. enthalten niemals Parasiten), so geht schon hieraus eine Übereinstimmung des lokalen Vorkommens der Geschwülste und dieser Wirtstiere hervor. Ich habe dann noch persönlich

eine Anzahl Dörfer in verschiedenen Gegenden Deutschlands im vergangenen Jahre bereist und mich von der Richtigkeit dieser Tatsachen, wie schon erwähnt, überzeugen können.

Was nun die zweite Frage anbetrifft, ob auch die geographische Verbreitung der Geschwülste mit der Verbreitung von Cyklopiden und Daphniden zusammenfiele, so war die Beantwortung dieser Frage insofern eine schwierige, als ich nicht nur eine, sondern zwei Arten der Gattung *Cyklops* und auch eine Art der Gattung *Daphnia* bis jetzt habe feststellen können, welche die Histosporidien, die Erreger der Geschwülste, beherbergen. Nun sind wir weder so genau über die geographische Verbreitung der verschiedensten Arten von *Cyklops* und *Daphnia* unterrichtet, dass hieraus allein eine genaue Aufklärung in dieser Frage erfolgen könnte, noch vermag ich auszusagen, ob nur die von mir gefundenen Arten dieser kleinen Wassertiere als Wirtstiere (Zwischenwirte) unserer Parasiten zu bezeichnen sind, und ob nicht vielmehr, was ich für wahrscheinlich halte, sich (in England und in Australien z. B.) noch andere Arten von der Gattung *Cyklops* und auch von der Gattung *Daphnia* bei der genauen Nachprüfung finden lassen werden, welche gleichfalls dadurch, dass sie die Histosporidien enthalten, als furchtbare Feinde der Menschen und Säugetiere zu betrachten sind (vgl. auch meine hierüber gemachten Literaturangaben). Immerhin geben die von mir bisher ermittelten Resultate über die geographische Verbreitung von Cyklopiden und Daphniden im allgemeinen ein mit der geographischen Verbreitung des Krebses so überraschend übereinstimmendes Bild, dass ich selbst diese allgemeinen Ergebnisse für recht beweisend für die Schlussfolgerungen meiner zuerst rein histologischen Untersuchungen zu halten geneigt war.

Wir wissen nämlich, dass sich Cyklopiden sowohl als auch Daphniden in den heissen und warmen Zonen in einer unverkennbar grösseren Minorität gegenüber den gemässigten befinden, ebenso wie in den kälteren, und dass gerade über ganz Europa beide Gattungen in zahlreichen Arten vertreten sind.

Was speziell die Cyklopiden betrifft, so sind von 55 bekannten Arten 41 in Europa (Süsswasser), 5 in Afrika (Süsswasser), 7 in

Südamerika (Süsswasser) und 2 in Australien (Süsswasser) vertreten (Gerstäcker).

Was die Daphniden betrifft, so wissen wir, dass es bei dem Auftreten zahlreicher Arten in Europa aufgefallen ist, dass sie auch relativ häufig in Australien (in kleinen, abgegrenzten Gebieten schon in 7 Arten) vorkommen, während sie auf weiten Strecken in Nordamerika nur in 2 Arten aufgefunden werden konnten.

Wir haben nun, wie bereits vorher mitgeteilt, gesehen, dass gerade in gemässigten Zonen die Geschwülste¹⁾ allgemein verbreitet sind, während sie in heissen Zonen selten, in manchen Gegenden ganz unbekannt sind. Da gerade die gemässigten Zonen eine bedeutend grössere Majorität von Cyklops- und Daphniaarten aufweisen, so sehen wir hierin ungefähr eine Übereinstimmung. —

Es ist aufgefallen, dass in Australien der Krebs sehr häufig auftritt. Über das Vorkommen von zahlreichen Arten von Daphniden (und einiger Cyklopiden) selbst bei Untersuchung kleiner, abgegrenzter Strecken hat schon Gerstäcker seine Verwunderung ausgesprochen (vgl. vorher). Also auch hier finden wir eine äusserliche Übereinstimmung.

Desgleichen drückt schon Gerstäcker sein Erstaunen aus, dass man bei Untersuchung grosser und weiter Länderstrecken Nordamerikas diese Wassertiere in so ausserordentlich wenig Arten, zum Teil gar nicht angetroffen hat. Ebenso selten ist nun auch das Auftreten der Krebskrankheit in Nordamerika beobachtet worden. Und so lassen sich noch viele Beobachtungen anderer Länder, die zu gleichen Resultaten führen, anstellen.

Wir sehen also, soweit sich dies überhaupt nach unseren bisherigen literarischen Kenntnissen über die geographische Verbreitung der Geschwülste einerseits und dieser Wassertiere andererseits feststellen lässt (wobei zu beachten ist, dass ich heute nicht die Zahl und den Namen aller Arten von Cyklops und Daphnia, welche die

1) Da infolge der Häufigkeit der Krebsgeschwülste gerade diese Tumoren am meisten in bezug auf ihr geographisches und örtliches Vorkommen untersucht sind, so habe ich hier für die Krebsgeschwülste die allgemeine Bezeichnung „Geschwülste“ gebraucht und umgekehrt.

Wirtstiere der Histosporidien sind, anzugeben vermag; erst das Zusammenarbeiten zahlreicher Autoren in den verschiedensten Ländern wird dies noch festzustellen vermögen), dass nicht nur eine Übereinstimmung zwischen dem lokalen Vorkommen von Geschwülsten einerseits und Cyklops (vorwiegend) und Daphnia andererseits sich zeigt, sondern dass auch bei dem Vergleiche der betreffenden Literaturangaben über diese furchtbaren Krankheiten und die kleinen, so harmlos aussehenden Wassertiere ein Zusammentreffen in der geographischen Verbreitung beider sich im grossen und ganzen feststellen lässt.

E. Die Geschwülste.

Wenn ich nun in die Erörterung desjenigen Abschnittes eintrete, welcher das eigentliche Kapitel des umfassenden Gebietes, dessen Erschliessung und Aufklärung ich mir zu meiner Lebensaufgabe gemacht habe, enthält, und wenn ich imstande bin, die Aufklärung aller Fragen dieses Gebietes auf die ursächlichen Momente zurückzuführen, so könnte man vielleicht meinen, dass mit dem Inhalt und der Beschreibung eines so vielseitigen und vielumfassenden Krankheitsmaterials ein oder gar mehr Bände für sich gebraucht werden würden; ist ja doch die Literatur über alle die verschiedenen Fragen dieser Krankheitserscheinungen, welche wir unter dem Namen „Geschwülste“ kennen, eine so grosse, dass sie fast eine ganze Bibliothek ausfüllen würde; und um so mehr könnte es auf den ersten Blick erforderlich erscheinen, zur richtigen und tatsächlichen Auflösung der verschiedenen und hauptsächlichen Rätsel, die ja noch immer dieser Lösung trotz dieser so gewaltigen Literatur bisher harreten, einen besonders grossen Aufwand von Papier und Druck verwenden zu müssen. — Aber wie immer mit schwierigen Problemen, so hat auch hier die Aufklärung und Aufhellung des eigentlichen Baues der gesamten Geschwülste zu so überraschend einfachen Lösungen und Resultaten geführt, dass ich zur Schilderung derselben auf Grund der bisherigen Beschreibung der Erreger der Geschwülste sowie ihrer Entwicklung fast nur wenige Seiten gebrauche. Denn die Beschreibung der Entwicklung der Histosporidien zeigt für denjenigen, der genaue und einschlägige Kenntnisse auf dem Gebiete der Geschwülste besitzt, sofort, welche Irrtümer auf dem Gebiete der Histologie und Pathologie der Tumoren bisher bestanden haben, wie gross dieselben

waren, und zeigt fernerhin, dass sich alle, bisher so rätselhaften Fragen durch vorliegende Aufklärungen nunmehr in überraschend einfacher Weise beantworten lassen.

Es könnte freilich nach unseren bisherigen Ansichten und Anschauungen sowohl für den Histologen, als auch für den Praktiker der Gedanke kaum glaublich erscheinen, dass eine einfache „Warze“, eine harmlose „Balggeschwulst“, in bezug auf ihre Ursache ebenso wie auf ihren histologischen Bau in allgemeiner Bedeutung nichts anderes darstellt, als eine die schwersten Krankheitsercheinungen hervorrufende und ja immer zum Tode führende Krebsgeschwulst. Ja, es muss besonders dem Praktiker und Chirurgen Verwunderung erwecken, dass, wenn nach Exstirpation einer solchen, harmlos erscheinenden Balg- oder Fettgeschwulst, (auch wenn dieselbe bereits an Grösse sehr zugenommen hatte) der Patient als vollständig und für immer geheilt entlassen werden kann, während man oft ohnmächtig und machtlos dem fressenden Krebs gegenübersteht, nun, nach diesen Mitteilungen festgestellt wird, dass beide Geschwulstarten sowohl vom ätiologischen als auch vom allgemein histologischen Standpunkte aus trotz dieser so verschiedenen Wirkungen doch nur ein und dasselbe bedeuten. Und dass dies tatsächlich der Fall ist, werden uns die folgenden Überlegungen zeigen.

1. Allgemeine Betrachtung der Geschwülste.

Ich habe bereits in dem Abschnitte „Bestimmung des Begriffes Geschwulst“ festgestellt, dass wir unter einer echten Geschwulst auf Grund vorliegender Mitteilungen nur eine solche Vermehrung von Gewebelementen bezeichnen können, welche durch die Histosporidien hervorgerufen wird, und welche in jeder einzigen Phase ihres Wachstums innig mit der Lebensweise und der Entwicklung dieser Parasiten verbunden ist.

Stellt also ätiologisch eine Warze, eine Balggeschwulst (Aterom), eine Fettgeschwulst, ein Krebs, ein Melanosarkom durchaus dieselbe Krankheit dar — worauf ihre Verschiedenheit beruht, wird noch besprochen werden —, so zeigt auch die Betrachtung der Histologie

aller Geschwülste vom allgemeinen Standpunkt aus, dass alle noch so verschiedenartig wachsenden und in noch so verschiedenartiger Form auftretenden „gutartigen“ und „bösartigen“ Geschwülste auch in bezug auf ihren Bau genau ein und dieselbe Bedeutung und Aufklärung besitzen. Denn ob an der Haut eine Geschwulst durch Vermehrung von Gewebeelementen in einer Weise, die anscheinend sehr ähnlich ist dem Mutterboden, („homoeotyp“) auf dem sie entsprossen ist, entsteht („spitzes Kondylom“ z. B.), oder ob an der Brustdrüse derbe, knotenartige Wucherungen, deren Gewebe von der Brustdrüse total different sind, („heterotyp“) auftreten, (Carcinom) ist vollständig gleichgültig für die Betrachtung des eigentlichen Gewebes beider Geschwulstformen von dem allgemeinen Standpunkt aus, welcher in der Frage wurzelt: was stellt histologisch eine Geschwulst dar? Denn die Beantwortung dieser Frage lautet, wie auch bereits für den aufmerksamen Leser aus den bisherigen Mitteilungen zu ersehen war: Jede echte Geschwulst stellt in ihrem histologischen Bau nichts anderes dar, als den Kampf zwischen den Gewebeelementen und diesen, den Menschen und Säugetieren so furchtbaren, einzelligen tierischen Feinden. Jedes Muttermal, jede Warze, jede Fettgeschwulst, jedes Aterom, jedes Cystadenom, jeder noch so fressende Krebs, sie alle repräsentieren in jeder Phase ihres histologischen Baues nichts anderes, als den Kampf, der von seiten des Gewebes gegen die Erreger der Geschwülste, die Histosporidien, geführt wird.

Der Ausdruck dieses Kampfes dokumentiert sich in der Geschwulst selbst, d. h. ist die Geschwulst.

Wir haben also zwei bedeutende Resultate für die Betrachtung der Geschwülste im allgemeinen erhalten, welche sich aus den zwei wichtigsten Fragen über das Wesen der Geschwülste ergeben: 1. Wodurch entsteht eine Geschwulst? 2. Was stellt eine Geschwulst histologisch dar?

Die Beantwortung der ersten Frage ergibt:

Unter einer echten Geschwulst ist nur eine Geschwulst zu verstehen, welche durch die Histosporidien hervorgerufen wird.

Die Beantwortung der zweiten Frage ergibt:

Jede echte Geschwulst bedeutet und stellt in jeder Phase ihres Baues, Wachstums usw. den Kampf zwischen den Gewebselementen und diesen einzelligen tierischen Organismen, die der Klasse der Sporozoen angehören, dar.

Man kann daher vielleicht meine vorhin geäußerte Meinung, dass unter der Bestimmung des Begriffes „Geschwulst“ eine Geschwulst zu verstehen sei, welche durch die Histosporidien verursacht wird, falls man sich strikt an den Begriff der bereits einmal vorhandenen Geschwulst hält, auch dahin ändern, dass unter einer echten Geschwulst eine solche Geschwulst zu verstehen ist, welche durch die Histosporidien verursacht wird, und welche histologisch den Kampf zwischen dem Gewebe des Wirtstieres und diesen Parasiten darstellt. Auf diese Weise würden dann die beiden vorhin gestellten Fragen in eine zusammenfallen.

Haben wir demnach den gesamten Begriff des Wortes Geschwulst sowohl in der ursächlichen Beziehung als in den bezüglich ihres Baues, Wachstums u. a. bestehenden Fragen mit der allgemeinen Beantwortung dieser Fragen erschöpft, so gesellt sich hierzu sofort die weitere spezielle Frage: wodurch unterscheiden sich denn die einzelnen, verschiedenartigen Geschwülste; woher kommt es, dass die eine Geschwulst einen durchaus gutartigen Charakter beibehält, während die andere sich schliesslich als tödlich erweist, und durch welche Umstände ereignet es sich, dass die eine Geschwulst von vornherein einen ausserordentlich bösartigen Charakter annimmt, während eine zweite bis zum natürlichen Tode eines Individuums (ihres Wirtstieres) weder irgend eine Wachstumsveränderung zutage treten lässt, noch sonst irgendeine besondere, dem Körper sehr schädliche weitere Erscheinung hervorruft?

In innigem Zusammenhang mit diesen Fragen stehen dann die bisherigen Rätsel über den histologischen Bau der einzelnen und angeblich so differenten Geschwülste, die ja hauptsächlich deswegen, wie ich schon mit einigen Worten in der Einleitung ausgeführt habe, so unentwirrbar und so unlösbar bis heute erschienen sind,

weil man sich immer weiter in ursprüngliche Irrtümer hinein verstrickt, und, statt diese Irrtümer richtigzustellen, immer neue und immer umständlichere Verwicklungen auf diesem grossen Gebiete geschaffen hat.

Wenn man auch nur ein wenig in diejenige Literatur auf diesem Gebiete eindringt, welche man wohl kaum als eine oberflächliche bezeichnen kann, insofern, als aus dem Inhalte derselben hervorgeht, dass ihre Autoren in objektiver Weise sich bemüht haben, nur die Tatsachen, die sie gesehen zu haben glauben, sprechen zu lassen, so wird man auf Grund der Lösungen, die ich imstande bin, nunmehr zu bringen, wohl auf das höchste erstaunt sein über die mannigfache Arbeit, die von allen denjenigen, die hier auf falschen Wegen sich befanden, geradezu verschwendet ist, erstaunt sein über den Aufwand und die Zeit, welche bei jeder einzelnen Geschwulst zu ihrer Erörterung und zu ihrer möglichst genauen Erforschung von neuem verwendet worden ist, und erstaunt schliesslich darüber, dass immer wieder jüngere Autoren ihre Kraft in den Dienst der weiteren Verfolgung der einmal bekannten und allgemein angenommenen, jedoch irrthümlichen Auffassungen über diese — man könnte beinahe sagen, so hoffnungslos erscheinenden — Krankheiten gestellt haben. Man wird es in einigen Jahren wohl kaum verstehen, dass man immer wieder in der Weise in dieses grosse Kapitel der Pathologie einzudringen versucht hat, dass jede einzige Geschwulst für sich beobachtet und besprochen wurde, als wenn jede einzige echte Geschwulst etwas besonderes oder etwas spezielles darstellt, und als wenn jede einzige Geschwulst sich von einer anderen wieder wesentlich unterscheidet. Ja, man könnte sich beinahe durch die Vertiefung in eine solche Literatur nach der Aufdeckung der tatsächlichen Verhältnisse zu philosophischen Betrachtungen zuneigen, die in der Ansicht zum Ausdruck kommen müssten, dass es keine unrichtigen Theorien, Ideen und Überzeugungen gibt, die, einmal geglaubt und anerkannt, nicht nur für eine kurze Spanne Zeit, sondern selbst für Jahrzehnte die gesamte wissenschaftliche Welt auf einem vollständig irrthümlichen Wege und daher von vornherein in einer vollständig vergeblichen und fruchtlosen Weise zu zahlreichen weiteren

irrtümlichen Arbeiten und zu einer Masse aller möglichen theoretischen Beobachtungen anzuregen und zu beschäftigen vermag.

Als ich mich am Anfange meiner Untersuchungen zunächst mit der Aufklärung der Ursache der Krebsgeschwülste beschäftigte, war ich natürlich weit entfernt von dem Gedanken, dass irgendwelche bisherigen grossen Irrtümer in der pathologischen Histologie der Geschwülste vorliegen, sondern meinte vielmehr, dass die Aufklärung der Ursache des Krebses, bzw. der Geschwülste überhaupt, in den Rahmen alles dessen, was wir bisher über die Geschwülste wissen und glauben, hineinpassen würde. Aber meine Untersuchungen belehrten mich bald eines anderen; denn sie zeigten mir, dass grosse Irrtümer in der Histologie der Geschwülste vorgekommen sind, und worin dieselben bestanden. Wenn daher die Richtigstellung der tatsächlich vorhandenen Verhältnisse des Gewebes der Geschwülste eine vollständige Umwälzung in unseren Anschauungen über die Histologie der Geschwülste hervorrufen muss, so wird es sich zugleich zeigen, dass auch die bisherigen Beobachtungen und die oft langatmigen und sehr komplizierten Mitteilungen über einzelne Tumoren eigentlich — nach der Aufklärung des ätiologischen Momentes — fast überflüssig und unnötig erscheinen. Denn, wenn bei der allgemeinen Beurteilung des Gewebes der Geschwülste sich solche Irrtümer vorfinden, so belehren uns die Beschreibungen einzelner Tumoren in der Literatur über dieselben Fehler und dieselben irrtümlichen Anschauungen bei jeder einzelnen Geschwulst. Es wird daher bei der vorliegenden Beschreibung fast einzig und allein durch die allgemeine Aufhellung dieser Irrtümer auf dem Gebiete des Gewebes der Geschwülste zugleich jede einzelne, in noch so ausführlicher Weise beschriebene und erörterte Geschwulst gleichfalls in der einfachsten und leichtesten Weise dargestellt und erklärt.

2. Der Bau der Geschwülste.

Ich habe in dem Abschnitte über die „Bedingungen zum Auffinden der Parasiten“ die Gründe angegeben, weshalb der histologische Bau der Geschwülste bei einer verschiedenen Fixation sich

total verändert. Wenn wir nämlich, wie ich das an der betreffenden Stelle bereits ausgeführt habe, nicht sofort, möglichst während der Operation, ohne jede Quetschung, ohne jeden Druck, und, ich möchte beinahe sagen, in zartester und vorsichtigster Weise und mit der grössten Schnelligkeit die betreffenden Gewebsteilchen der einzelnen Geschwülste fixieren, so erhalten wir durchaus unrichtige Resultate derjenigen Vorgänge, wie sie sich im Gewebe in der Tat abspielen. Denn die Parasiten sterben, so innig und so zäh ihr Lebensdasein mit dem Gewebe, in dem sie parasitieren, verwachsen ist, sofort nach Trennung des Gewebes vom Körper ab und verfällt ihre Zelle ausserordentlich schnell. Wenn nämlich irgend ein Druck oder eine Quetschung auf das Gewebe selbst ausgeübt wird, so ist es ja von vornherein verständlich, dass einzellige parasitäre Organismen überhaupt, wenn sie sich nicht in einem besonderen eingekapselten Zustande befinden, äussert schnell infolge ihres einzelligen Daseins jeder äusseren Wirkung erliegen. Ja, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass unsere Parasiten und ihre ganze Existenz in einer so innigen Weise mit dem lebenden Gewebe von Menschen und Säugetieren verknüpft sind, so erklärt sich auch dem natürlichen Gedankengange dieser ursprünglich merkwürdige Faktor, dass sie so schnell nach Trennung des Gewebes vom Körper absterben. Sie können eben nicht ohne das lebende Gewebe ihre Ernährung finden und sind, losgetrennt von ihm, so sehr sie innerhalb desselben infolge ihrer Entwicklung allen möglichen äusseren Wirkungen Stand bieten können, schutzlos den geringsten Einflüssen, sei es der Luft, sei es irgend einer kleinen Quetschung, einem Drucke derartig preisgegeben, dass sie, abgetrennt vom Wirtstiere, sofort zerfallen, so dass von ihrem Dasein im Gewebe nur Spuren zurückbleiben.

Nun bedarf es wohl für jeden Protozoenforscher — ja, ich möchte beinahe sagen, Naturforscher — kaum einer Erklärung, dass ein einzelliger tierischer Organismus, wenn er sich nicht gerade in einem besonders eingekapselten Zustande oder sonstigem Dauerzustande befindet, sobald er abgestorben ist, auch sehr rasch zerfällt; denn ein einzelliges tierisches Lebewesen steht ja phylogenetisch auf einem so niedrigen Stadium der Entwicklungsstufe im Verhältnis zu dem

Gewebe und den Gewebszellen, dass auch seine Lebenserscheinungen, einmal getrennt von den Bedingungen, unter denen sie zutage treten, zu existieren aufhören und schnell ausser Tätigkeit treten. Und so sehen wir denn nun in der Tat, dass Gewebsstückchen von Geschwülsten, welche nicht sofort bei der Operation mit äusserster Sorgfalt, ohne Quetschung, Druck (vgl. die „Bedingungen zur Auffindung der Parasiten“) fixiert worden sind, ein völlig differentes Aussehen darbieten von denjenigen, welche unter den von mir angegebenen Bedingungen zur Erhaltung richtiger Resultate des Gewebes der Geschwülste fixiert wurden, und zwar deswegen, weil die Parasiten bei nicht so sorgfältiger Fixation fast sämtlich zugrunde gegangen und nach der Trennung des Gewebes vom Körper zerfallen sind; denn nach diesem Zerfall tragen sie naturgemäss einen ganz anderen Bau und Inhalt zur Schau, als sie ihn tatsächlich besitzen.

Ich habe schon im vorigen Abschnitte gesagt, dass derjenige pathologische Anatom, der sich auch nur einigermassen mit dem Gewebe der Geschwülste vertraut gemacht hat, bei dem Anblicke und bei der Durchsicht der gesamten Abbildungen des zu diesem Werke gehörigen Atlases, auch ohne diesen Band, eigentlich ohne weiteres diejenigen Momente heraussehen müsste, welche im Gegensatz zu allen bisherigen Anschauungen in der Histologie der Geschwülste stehen. Denn die zellulären Formen der Parasiten gewähren für den Kenner des Gewebes der Geschwülste sogleich einen so überraschenden und aufklärenden Einblick, dass man sich eigentlich erstaunt fragen müsste, wie es nur möglich war, dass man jahrzehntelang immer wieder und immer von neuem, statt einer Klarlegung und Richtigstellung, sich in unrichtige Vorstellungen weiter verstrickt hat. Ebenso zeigt sich, wenn wir all' das, was uns viele neue Forschungen der Histologie lehren, und all' das, was wir über die eigentliche und normale Histologie der Gewebselemente als durchaus sichergestellt anerkennen, mit den histologischen Vorgängen, wie sie sich im Gewebe der Geschwülste tatsächlich abspielen, vergleichen, eine so völlige Übereinstimmung letzterer mit diesen Lehren der normalen Histologie, dass sich eigentlich alle, noch so rätselhaften Fragen auf dem gesamten Gebiete der Tumoren, ich möchte beinahe

sagen, spielend lösen. Ja, ich kann noch weiter gehen und auch selbst den exakten Forschern auf dem Gebiete der histologischen Pathologie der Geschwülste nicht den Vorwurf ersparen, dass sie sich nicht genügend an das, was als absolut einwandfrei und sichergestellt in der gesamten Gewebe- und Zellenlehre gilt, gehalten haben, sondern vielmehr mit etwas leichtem Blicke die Vorgänge in der Histologie der Geschwülste auch auf Grund der bisher angegebenen Tatsachen beobachtet haben.

Denn, ganz abgesehen von den Vorstellungen und Ideen über embryonal versprengte Keime, die sich zu Geschwülsten entwickeln sollen, ganz abgesehen von der Ansicht, dass abnorm veranlagte Zellen, sei es aus diesem, sei es aus jenem Grunde, plötzlich den eigenen Körper auffressen sollen, ja ganz abgesehen von der überhaupt so merkwürdigen Vorstellung, dass neue Formationen im Körper plötzlich entstehen könnten, nachdem derselbe schon 50—60 Jahre existiert hat, die mit den ursprünglichen Entwicklungsvorgängen dieses Körpers in irgendwelche Analogie gebracht wurden, will ich zunächst in folgendem hier zeigen, dass auch nicht einmal diejenigen Vorgänge im Gewebe der Geschwülste, welche die bisherigen Fixationsmethoden zur Darstellung gebracht haben, mit genügend unterscheidendem Blick unter dem Mikroskop betrachtet worden sind.

Wenn wir nämlich z. B. ein Blutgefäß unter dem Mikroskop betrachten, dessen Inhalt durch einen Schnitt dargestellt ist, ganz gleichgültig, ob dieses Blutgefäß bereits vor der Fixation geronnen war oder nicht, ganz gleichgültig, ob das Gewebe, in welchem sich das Gefäß befindet, sofort nach der Trennung vom Körper fixiert war, oder erst stundenlang nachher oder noch später, so sieht in jedem Falle jedes Blutgefäß oder Lymphgefäß niemals in seinem Inhalte so aus wie diejenigen angeblich als „Gefäße“ angesehenen Formationen, welche die pathologische Anatomie als Gefäße in den Geschwülsten bisher bezeichnet hat. Denn niemals wird ein Blutgefäß (Lymphgefäß u. a.), ganz gleichgültig, zu welcher Zeit und unter welchen Umständen es fixiert ist, in seinem Inhalt mikroskopisch eine so geformte und geronnene Masse darstellen, wie wir das bei der makroskopischen Besichtigung der Gefäße beobachten. Wir sehen vielmehr unter dem

Mikroskop entweder noch die erhaltenen Blutkörperchen, oder aber die farblosen Blutzellen dicht aneinander gedrängt, oder drittens eine ganz helle, teils körnige, teils unzusammenhängende, durchsichtige Beschaffenheit dieses Inhalts. Wenn wir gegenüber diesen, absolut für jeden Mikroskopiker sicher feststehenden Tatsachen dasjenige Bild uns nun betrachten, welches z. B. irgend ein geronnenes, sogenanntes „Blutgefäss“ nach den bisherigen Anschauungen der Pathologie der Geschwülste darstellen soll, so müssen wir in jedem Falle erstaunt sein über die Ansicht, dass irgend eine gefärbte — z. B. mit Safranin dunkelrote — Masse ein Blutgefäss repräsentieren soll. Denn es gibt gar kein Blutgefäss, welches, ob es früher oder später geronnen ist oder überhaupt nicht geronnen ist, fixiert, eingebettet und geschnitten wird, mikroskopisch derartig nach der Färbung ausschaut. Nur makroskopisch bieten solche Blutgefässe eine dunkle geronnene Masse dar, niemals mikroskopisch. Also auch nach alledem, was allgemein in der gesamten Histologie anerkannt und bekannt ist, zeigt sich, dass selbst bei den bisherigen Fixationsmethoden und nach den bisherigen Anschauungen in der Pathologie mikroskopische Befunde festgestellt sind, die sich als unmöglich erweisen.¹⁾

Wenn ich nun zu diesen Ausführungen auf die Tafeln VIII—IX und XVIII—XIX verweise, d. h. Zellformationen vorstelle, wie sie tatsächlich im Gewebe vorhanden sind — die richtige Fixation u. a. vorausgesetzt —, so ergibt sich, dass die bisher als neue Blut-, Lymphgefässe, Kapillaren im Gewebe der Geschwülste angesehenen Zellformationen nichts weiter als Parasitenformen dieser Feinde des Menschengeschlechtes sind, welche bald in dieser, bald in jener Veränderung, bald kleiner, bald grösser, bald wachsend, bald eine junge Generation erzeugend, den Bau der Geschwulst in jeder einzigen Phase ihrer Entstehung und ihres Wachstums darstellen. Wir haben also die einfache Lösung in den Vorgängen der Geschwülste, dass sich überhaupt in einer Geschwulst selbst ein neues Blutgefäss oder Lymphgefäss nicht bildet, und dass die bisher als neue Formationen von

1) Ausgenommen ist hiervon selbstverständlich, dass die Gefässe vor der Fixation auf künstlichen Wegen injiziert worden sind.

Gefässen, sei es einzeln, sei es zusammenhängend, dargestellten Bilder in den Geschwülsten gar keine Gefässe, sondern Parasiten sind, welche die Geschwulstbildung hervorrufen. Wenn ich nun die bisherigen Ansichten über diejenigen Geschwülste, in denen eine Massenbildung von angeblichen Gefässen stattfinden soll, und die daher überhaupt als eigentliche „Gefässgeschwülste“ bezeichnet werden, mit dieser meiner Ansicht und meiner, durch die vorstehenden Abbildungen bewiesenen Tatsache, dass es überhaupt eine Neubildung von Gefässen in einer echten Geschwulst nicht gibt, vergleiche, so zeigt sich sofort, dass alles, was wir über die tatsächliche Natur der Geschwülste wissen, mit diesen Ergebnissen, wie es ja auch selbstverständlich war, vollkommen übereinstimmt; und zwar ergibt sich diese Übereinstimmung nicht nur, worauf ich noch später eingehen werde, bei den mikroskopischen Vorgängen, sondern auch bei der einfachen makroskopischen Beschaffenheit der verschiedenen Geschwülste.

Wenn wir nämlich ein Adenom eines Hundes z. B. operieren, in welchem Stadium es sei, und wenn wir während der Operation in die Geschwulst selbst einschneiden, so wird kaum jemals ein Blutstropfen aus der Geschwulst an dem lebenden Körper des Hundes quellen. Vielmehr ist man erstaunt, dass die Geschwulst selbst sich meistens fast genau so durchschneiden lässt, als wenn sie bereits vom lebenden Körper getrennt ist. Es scheint kaum irgend etwas Blut in ihr vorhanden, und dies ist auch tatsächlich wohl der Fall. Als ich diese Beobachtung zum ersten Male gemacht hatte, schlug ich eine Anzahl chirurgischer Lehrbücher und Archive nach und informierte mich in deren Inhalt und in den in Betracht kommenden Arbeiten, ob von chirurgischer Seite hiervon Erwähnung getan ist; zuerst war ich überrascht, in der gesamten Literatur auch nicht eine einzige Mitteilung zu finden, welche diese Tatsache als solche feststellt und als besonders eigentümlich beschreibt. Dann aber zog ich in Erwägung, dass der Chirurg, wenn er operiert, ja selten oder kaum in die Geschwulst selbst am lebenden Körper einschneidet, sondern dass er sie nur zu einer möglichst ausgedehnten Exstirpation umschneidet. Während nun die Geschwulst selbst kein neu sich bildendes Blutgefäss enthält, sind in der unmittelbaren

Umgebung der Geschwulst Gefässe, teilweise in grosser Vermehrung sogar, vorhanden, so dass naturgemäss bei Umschneidung der Tumoren stets Blutungen sich einstellen. Bei Tumoren der Tiere freilich kapseln sich die Geschwülste noch mehr ab, als beim Menschen, ganz gleichgültig, ob sie schon bösartiger Natur sind oder nicht, so dass man diese Beobachtungen am Tiere viel leichter und sicherer hätte machen können, als beim Menschen. Aber auch in der Tierpathologie (Chirurgie) habe ich nicht die leiseste Erwähnung dieses Faktums gefunden.

Gibt also diese — ich darf beinahe sagen auf chirurgischem Wege gemachte — makroskopische Beobachtung eine völlige Übereinstimmung mit meinen histologischen Befunden, dass es überhaupt niemals zu einer eigentlichen Neubildung von Gefässen in Geschwülsten selbst kommt, und dass die angeblichen Gefässe sämtlich Histosporidien (teilweise die vorher beschriebenen Riesenformen) sind, so zeigt mir auch ein recht interessantes Ergebnis, das ich noch bei weiterer Durchsichtung der Literatur hierüber fand, dass alles mit den von mir gefundenen Tatsachen übereinstimmt, wie es ja auch, wenn meine Untersuchungen richtig waren, als selbstverständlich der Fall sein musste.

Ribbert hat nämlich die Beobachtung mitgeteilt, dass, wenn er eine „Gefässgeschwulst“ (angebliche „Gefässgeschwulst“) injizierte, niemals zwischen den angeblichen Gefässen der neugebildeten Geschwulst und den eigentlichen und tatsächlichen Gefässen des Gewebes irgend eine Kommunikation bestand, sondern dass die angeblich neugebildeten Gefässe der Geschwulst sich selbst ganz aus sich heraus im Körper gebildet hatten! Nun ist es nach unseren naturwissenschaftlichen Anschauungen, die ja überhaupt erst von der pathologisch-anatomischen Schule als sicher und einwandfrei erwiesen sind, eine Unmöglichkeit, dass sich irgend ein Gefäss aus irgend einem Nichts bilden könnte, und dass ein Gefäss da entstehen sollte, wo noch nie ein Gefäss war. Den Glauben, dass hier ein Gefässkeim, d. h. irgend ein Keim, aus welchem sich bei der Entwicklung des Körpers Gefässe bilden, von der Entwicklung des Körpers her 50 Jahre hindurch noch liegen geblieben sei, muss man wohl in das Reich der Phantasien

versetzen. Waren also, wie Ribbert erwiesen hat, die angeblichen „Gefässe“ einer sog. Gefässgeschwulst niemals mit irgend welchen Gefässen der Umgebung in Verbindung, waren sie daher in keinem Falle von einem Gefässe des Gewebes selbst abzuleiten, so standen wir vor einem unlösbaren Rätsel. Wir sehen aber nunmehr, wie einfach sich dieses Rätsel, das uns gewissermassen von genanntem Autor durch seine Mitteilungen aufgegeben war, durch die Tatsache löst, dass die sich in einer Gefässgeschwulst neubildenden angeblichen „Gefässformationen“ überhaupt keine Gefässe, sondern sämtlich Parasiten sind.

Also auch hier erweist sich, wie ich geforscht und auf welche Weise ich Vergleiche mit unseren bisherigen Anschauungen, die als absolut einwandfrei und sicher gelten können, angestellt habe, eine totale Übereinstimmung zwischen meinen Ergebnissen und bestimmten makroskopischen, teils bekannten, teils noch unbekannten Fakten. Ja, man könnte es fast als einen merkwürdigen Zufall betrachten, dass einer derjenigen Autoren, die eine ausserordentlich scharfe Stellung gegen die Theorie des Parasitismus der Geschwülste eingenommen haben, mich bei meinen Aufklärungen über die parasitäre Ursache der Geschwülste noch durch seine experimentellen Untersuchungen unterstützt hat.

Wir sehen demnach, dass fast alles, was bisher in dem Gewebe von Tumoren selbst als ein neugebildetes Gefäss, Lymphgefäss, Blutgefäss, Kapillare dargestellt ist, überhaupt kein Gefäss ist¹⁾, sondern ein einzelliger tierischer Organismus, sei es in dieser, sei es in jener Gestalt. Und mit der Feststellung dieser Tatsache ist ein bisheriger Irrtum in der Pathologie der Geschwülste richtiggestellt.

Ich komme jetzt zu dem zweiten grossen Irrtum, der die weiteren unrichtigen Vorstellungen hervorgerufen hat; nach der Aufklärung dieses Irrtums wird dann, verbunden mit dem, was ich soeben über die Behauptungen von in Geschwülsten vorkommenden angeblichen

1) Wir werden später sehen, dass da, wo sich eine tatsächliche Neubildung von Gefässen in angeblichen Geschwülsten einstellt, dies entweder nur stets unmittelbar um die einsetzende Geschwulst geschieht oder aber eine circumskripte Geschwulstbildung als solche in dem gesamten Krankheitsbilde vollständig vermisst wird.

Gefässen mitgeteilt habe, eigentlich die gesamte Histologie der Geschwülste erhellt und auch zugleich in ihrer noch so verschiedenartigen Gestalt, wie Wirkung auf den Wirt klar vor Augen führt.

Auch hier, bei diesem zweiten, aufzuklärenden Irrtum kann ich wiederum allein schon durch die äusserliche Beschaffenheit eines Tumors im Vergleich mit dem, was histologische Befunde — selbst die Richtigkeit des angenommenen Baues der Geschwülste vorausgesetzt — ergeben, feststellen, dass auch diese bisherigen, makroskopischen und mikroskopischen Befunde ebensowenig übereinstimmen wie bei den angeblich in Geschwülsten vorkommenden Blutgefässen, so dass eigentlich derartige Differenzen zwischen makroskopischen und mikroskopischen Beobachtungen entstehen, die geradezu als unmöglich mit einander vereinbar, eigentlich schon längst irgend einem Beobachter hätten auffallen müssen. Ich will wiederum zur Erklärung dieser Bemerkung mich mit der Mitteilung eines einzigen Beispiels begnügen, da bei vielen Tumoren sich ja dasselbe Moment immer wiederholt.

Wenn wir einen Brustdrüsentumor einer Hündin an der Mamma vor der Operation betrachten, so werden wir bemerken, wie sich die Geschwulst sehr häufig, auch wenn sie klein ist, ziemlich derb und hart anfühlt. Je grösser der Tumor ist, desto härter wird die Geschwulst; ja er kann, wie ich das schon seinerzeit an anderer Stelle ausführte, und was ja auch zugleich besonders günstig zur weiteren Verfolgung der Entwicklung der Parasiten für mich wurde, eine so harte Konsistenz annehmen, dass er sich vollständig bretthart, man könnte beinahe sagen, steinhart anfühlt.

Wenn wir einen solchen Mammatumor einer Hündin exzidieren, sei es, dass er sich im Anfangsstadium befindet, sei es, dass er ausgewachsener ist, sei es, dass er sogar eine erhebliche Grösse erreicht hat, und wenn wir dann eine Weile nach der Operation die Geschwulst einer Besichtigung unterwerfen, so werden wir bemerken, das dasselbe Geschwulststück, das vorher noch bretthart war, sich absolut schlaff und weich anfühlt.

Betrachten wir nunmehr die Präparate irgend eines Stückchens, das wir von dieser Geschwulst fixiert, eingebettet und geschnitten

haben — zerfallene Teile sind selbstverständlich von dieser Betrachtung ausgeschlossen —, so sehen wir, dass fast das ganze Tumorteilchen mehr oder minder mit sogenannten „Drüsenschläuchen“ angefüllt ist. Wir können freilich auch kleine Teile finden, in denen man keine angeblichen „Drüsenschläuche“ beobachtet und die dann fast nur Gewebe des Körpers zu repräsentieren scheinen; aber im allgemeinen werden wir doch den grösseren Teil einer jeden Geschwulstmasse an der Brustdrüse einer Hündin, die noch nicht degeneriert ist, sehr voll von sogenannten Drüsenschläuchen finden, ja in einzelnen Partien so angefüllt, dass man sagen könnte, der Tumor besteht nur aus solchen sogenannten Drüsenschläuchen, was ja auch in der Geschwulstnomenklatur durch das Wort „Adenomen“ zum Ausdruck gebracht ist. Nun ist es doch durchaus unvereinbar mit einander, dass der Tumor äusserlich sich mehr oder minder hart anfühlt, in jedem Falle bedeutend härter, als das umliegende Gewebe, und dass er mikroskopisch nur angebliche Drüsen zu enthalten scheint, von denen wir doch wissen, dass sie, zu einem Gewebe sich vereinend, stets und unter allen Umständen eine weiche Beschaffenheit des Gewebes erzeugen. Es gibt kein drüsiges Organ und kein von Drüsen zusammengesetztes Gewebe, das nicht eine mehr oder minder weiche Konsistenz besitzt. Diese Tatsache ist so einfach und natürlich, dass ich wohl nicht näher auf sie einzugehen brauche.

Wie sollte es also möglich sein, dass eine solche angebliche Drüsengeschwulst eine derartige, oft bretharte Beschaffenheit hat? Es lässt sich da auch nicht ein einziges Moment, nicht ein einziger Grund angeben, der diese beiden makroskopisch und mikroskopisch so verschiedenen Ergebnisse miteinander vereinigt. Nach den Vorgängen jedoch, die die tatsächlichen, histologischen Befunde ergeben, erklären sich diese beiden, angeblich unüberbrückbaren Gegensätze von selbst. Es gibt nämlich keine einzige echte Geschwulst, innerhalb welcher sich irgendeine Drüse des menschlichen Körpers vermehrt, innerhalb welcher also in demjenigen Gewebe, in welchem die Geschwulst auftritt, neue „Drüsen“ gebildet werden. Alle angeblich dargestellten „Drüsen“ einer echten Geschwulst sind nichts als grosse, mächtige

Parasitenschläuche. Mit diesem Satze habe ich den zweiten grossen Irrtum in der Histologie der Geschwülste aufgedeckt, und ergibt sich nunmehr fast für jede einzige Geschwulst die Aufhellung ihres Baues und ihres Wachstums ohne weiteres.

Wenn wir jetzt einen kurzen Rückblick auf die gesamte Entwicklung unserer Parasiten werfen und dann die Richtigstellung dieser beiden Irrtümer, die bisher in der Histologie der Geschwülste bestanden haben, in Erwägung ziehen, so werden wir sogleich darüber aufgeklärt, dass gerade die Verschiedenartigkeit der Entwicklung der Histosporidien bzw. die Verschiedenartigkeit der beiden, von mir so genannten Hauptformen in ihrem Entwicklungsgange daran schuld war, dass die Theorien über die Ursache und das Gewebe aller Geschwülste sich bisher gar nicht miteinander irgendwie vereinbaren liessen und immer unlösbarere Aufgaben stellten. Denn, war durch die Mitteilung der Tatsache, dass es überhaupt keine neugebildeten Drüsen in einer Geschwulst gibt, und dass jeder Drüsenschlauch einen Parasitenschlauch darstellt, ein Teil der Histologie der Geschwülste aufgedeckt und erhellt, so blieben immer noch eine grosse Zahl anderer Tumoren übrig, deren Entstehung, Wachstum und Bau sich in den Rahmen dieser Aufklärungen nicht fügten und neue Rätsel zur Schau trugen. Und so habe auch ich bei der Verfolgung meines Studiums über die Entwicklung der Parasiten lange Zeit gebraucht, bis mir erst durch die Aufdeckung beider wichtigen Fakten, dass es nicht nur nicht keine neugebildeten Drüsen, sondern auch überhaupt keine neuen Gefässe in einer Geschwulst gibt, und dass sowohl die angeblichen Drüsen als die angeblichen Gefässe nichts als die verschiedenen Parasitenformen sind, gelang, vollständiges Licht in dieses dunkle Gebiet zu bringen. Der Grund einer besonderen Schwierigkeit, der sich der Aufklärung aller Parasitenformen entgegenstellte, lag in der Bildung der eigentümlichen, protoplasmatischen, ölartigen Substanz, welche dem zweiten Entwicklungstypus der Histosporidien eigen ist; und welche, unrichtig dargestellt, analog den angeblichen „Drüsen“ in der pathologischen Histologie das Bild von angeblichen „Gefässen“ vorgetäuscht hat. Denn, waren die von mir in den ersten Tafeln veranschaulichten Formen der Entwicklung der Histosporidien in den ersten ein-

wandfreien Präparaten ohne weiteres als Parasiten erkenntlich, so ergaben doch immer erst noch sorgfältigere Präparate und eine immer noch grössere Übung und Technik auch eine richtige Darstellung derjenigen Parasitenzellen, wie sie die anderen Tafeln (VIII bis IX, XVIII bis XIX) zeigen; denn die Existenz dieses zweiten Entwicklungstypus der Histosporidien (bzw. Histosporidium atrox) scheint ausserhalb des Gewebes noch hinfälliger zu sein, als die Formen des ersten Entwicklungstypus (bzw. Histosporidium multifforme).

Wenn ich also durch die Aufstellung der beiden Sätze, dass es weder irgend eine neu sich bildende Drüse in einer Geschwulst selbst gibt, noch irgend ein neu entstehendes Gefäss, mich der Hoffnung zu-neigen darf, dass nunmehr wohl der Bau und das Wachstum jeder einzigen Geschwulst ein vollständig anderes Bild, als das bisher bekannte zeigen dürfte, so stellen sich jedoch weitere Fragen einer Aufklärung des Gewebes der Geschwülste entgegen, die von nicht geringerer Bedeutung sind, als die richtige Darstellung der Parasiten und ihrer Entwicklung selbst, und die auch meiner Ansicht nach geeignet sind, eine besondere Bedeutung für unsere Auffassungen in der ganzen Gewebelehre einzunehmen.

Die richtige Darstellung der Parasiten und ihrer Entwicklung war selbstverständlich für die Klarlegung des Baues der Geschwülste die erste und wichtigste Bedingung; aber der gesamte Bau der Geschwülste wurde uns allein hierdurch noch nicht erklärt. Vielmehr trat zu den, von mir ausgeführten Anschauungen ja einmal die Überlegung, dass wir viele, ausgewachsene Geschwülste kennen, in denen sehr wenige, angeblich neugebildete „Drüsen“ und sehr wenige, angeblich neugebildete „Gefässe“ vorkommen, während Wucherungen des Gewebes selbst hervortreten (und die sogar noch besonders bösartig sind); und es tritt ferner hierzu die Beobachtung, dass auch in denjenigen Geschwülsten, die überhaupt nur angebliche „Drüsen“ und „Gefässe“ besitzen (angebliche „Adenome“ und „Endotheliome“), doch immerhin noch so viele, aus dem Gewebe des Körpers selbst hervorgegangene Elemente sich befinden, dass wir nach dem inneren Zusammenhange zwischen diesen Gewebs-

elementen und den Parasiten suchen müssen, um die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Geschwülste genau zu erklären.

a) Der Kampf des Gewebes gegen die Parasiten.

Es ist wohl nach all' dem, was wir über die Reaktionen des menschlichen und tierischen Körpers gegenüber eindringenden Fremdkörpern wissen, als selbstverständlich anzunehmen, dass das menschliche oder tierische Gewebe, in welches ein Sporozoit unserer Parasiten eingedrungen ist, nicht ruhig dem Eindringen desselben zuschaut, sondern von seiner Seite alle möglichen, ihm verfügbaren Kräfte in Bewegung setzt, um diesen Fremdwesen entgegenzutreten bzw. die Schädigungen, die sie hervorrufen, zu hemmen und, soweit es angeht, vollständig aufzuheben. Wir wissen nun, dass alle Fremdkörper, die in ein tierisches Gewebe eindringen, zuerst eine entzündliche Reaktion hervorrufen. Nun ist schon lange im Gewebe der Geschwülste bei einer grossen Anzahl von Geschwülsten festgestellt, dass sich immer bei kleineren Tumoren entzündliche Reaktionsvorgänge, da, wo die Geschwulstbildung einsetzt, nachweisen lassen. Statt dies im Sinne eines eingedrungenen Fremdkörpers zu deuten, wie das wohl nach allem, was wir als sicher betrachten, auch hier anzunehmen war, hat dieses Auffinden einer entzündlichen Reaktion einem Autor (Ribbert) Veranlassung gegeben, zu glauben, dass diese entzündliche Reaktion die Ursache der Geschwülste selbst sei; es erübrigt sich, auch abgesehen von den, durch diese Mitteilungen richtig gestellten Tatsachen, auf derartige Anschauungen noch einzugehen. Diese, in dem Gewebe kleinster bzw. jüngster Tumoren aufzufindenden, entzündlichen Reaktionsvorgänge sind nun fraglos eine Folge des ersten Eindringens der Histosporidien. Ich kann freilich insofern keinen Beleg dafür bringen, als ich dies nicht selbst unter dem Mikroskop habe verfolgen können, weil mir, wie ich schon an anderer Stelle mitteilte, der direkte Verfolg des Eindringens eines solchen Gewebsparasiten in seiner Sporozoitenform in das Gewebe bisher noch nicht gelungen ist.

Die entzündliche Reaktion als solche nützt dem Körper zu einer Hemmung der Tätigkeit des Parasiten in den meisten Fällen

so gut wie nichts.¹⁾ Da, wo der Parasit bereits festen Fuss gefasst hat, d. h. seine Entwicklung bereits so weit vor sich gegangen ist, dass sich die ersten im Gewebe als Parasiten kenntlichen Zellen darbieten, ist in jedem Falle eine entzündliche Reaktion dem Parasiten gegenüber machtlos, da ihm die Fähigkeit zukommt, das Gewebe, wenn ich so sagen darf, durch Osmose in der Weise auszusaugen, dass jede lokale entzündliche Reaktion seiner Ernährung und seiner Entwicklung keinen Schaden zufügen kann.

Das Gewebe sieht sich darauf veranlasst, da seine entzündliche Reaktion keinen Vorteil gegenüber diesen mächtigen Keimen bietet, in folgender Weise gegen sie vorzugehen. Die in der Umgebung des Parasiten liegenden Zellen suchen ihn von allen Seiten einzuschliessen. Es findet hierzu eine ausserordentliche Vermehrung des Gewebes statt, die sich sogar so vollziehen kann, dass, um eine schnelle Vermehrung von Zellen bewerkstelligen zu können, die Kerne mytotisch in einer Weise sich teilen, wie wir sie sonst im gewöhnlichen Gewebe nicht antreffen (v. Hansemann u. a.).

Bevor wir den weiteren Fortgang des Kampfes des Gewebes gegen die Parasiten verfolgen, erscheint es angebracht, hier auf einen Vergleich mit demjenigen Kampfe kurz einzugehen, den das Gewebe gegen die Bakterien führt. Auch gegen diese Eindringlinge versucht der menschliche wie tierische Körper die nötigen Vorkehrungen zur Abwehr und Vernichtung derselben zu treffen, und durch Bindegewebszellen u. a. eine Mauer um sie bilden.

Die Bakterien erzeugen jedoch bekanntlich durch ihren Stoffwechsel Gifte, die sowohl bei ihrer lokalen Wirkung als auch für den ganzen tierischen Körper, den sie befallen haben, besonders schädlich sind. Durch die Bildung solcher Toxine wird das Wachstum wie die Energie der Vermehrung, Vergrösserung der umgebenden Gewebszellen oft derartig geschwächt, dass es zu einem Stillstand in deren Tätigkeit kommen kann, und auf diese Weise die Bakterien die Sieger des Kampfplatzes bleiben.

Eine solche Toxinbildung der Bakterien (z. B. Tuberkelbazillen) besitzen nun die Histosporidien trotz ihrer verschiedenen Wirkung nicht; auf diese Weise vermögen die Gewebszellen sich fortgesetzt zu vermehren, solange die Kraft des Gewebes überhaupt hierzu ausreicht. (Vgl. Ernährung der Histosporidien S. 123 ff.)

Während des Kampfes der Gewebselemente gegen die Parasiten, der zunächst nur in der Weise zum Ausdruck kommt, dass

1) Ob vielleicht in manchen Fällen beim Eindringen eines Sporozoiten eine entzündliche Reaktion, besonders bei jugendlichen Individuen, eine sofortige Vernichtung der Parasiten zur Folge haben kann, vermag ich nicht auszusagen.

diejenigen Gewebe und diejenigen Gewebszellen, welche von den Parasiten befallen sind, wenn ich mich so ausdrücken darf, „geschlossen“ gegen die Parasiten vorgehen, indem sie durch stete Teilung und Vermehrung einen Ring um die Parasiten zu bilden suchen, bemüht sich zugleich das der Geschwulstbildung benachbarte Gewebe durch Bildung mächtiger Bindegewebsmassen die sämtlichen parasitären Einzelindividuen bzw. die einsetzende Geschwulstbildung selbst einzukapseln und vor einer Invasion in weiteres Gewebe abzuschliessen. Gelingt dies, so ist zunächst den Parasiten die Möglichkeit, in neues Gewebe vorzudringen, genommen und die Geschwulst hat zuvörderst einen „gutartigen“ Charakter. Da das Wachsen der Parasiten in einer so abgekapselten Geschwulst nur allmählich vor sich geht, so haben die Zellen fast stets die Zeit, durch eine gleichmässige Vermehrung die wachsenden und sich vermehrenden Parasiten immer wieder von neuem zu umgeben. Auf diese Weise zeigt der Bau einer solchen gutartigen Geschwulst den Charakter eines vom normalen Gewebe nicht allzusehr abweichenden Gewebes, und zwar, da die Zellen, welche die Parasiten bekämpfen und in diesen Kampf stetig zu umgeben suchen, aus dem Muttergewebe, das der Parasit befallen hat, hervorgegangen sein müssen und hervorgegangen sind, stets den Charakter derjenigen Gewebsart, in welcher die „Geschwulstform“ entsteht.

Auf die sogenannten Endotheliome (angeblichen „Gefässgeschwülste“) und „Adenome“ (angeblichen Drüsengeschwülste) komme ich noch weiter unten zu sprechen.

Es wird also, wo ein solcher Parasit in seiner Sporozoitenform Fettgewebe befallen hat, von seiten der Fettzellen der Kampf gegen die Parasiten geführt, dasselbe gilt für das Binde substanzgewebe überhaupt (Knorpelgewebe, Knochengewebe, Muskel-, Nervensystem u. a.) in gleicher Weise, wie für das Epithelgewebe. Immer wird der Kampf von den einmal befallenen Gewebszellen bzw. Gewebe, in welches die Histosporidien eingedrungen sind, durch gleichmässigen Einschluss derselben aufgenommen und weitergeführt, solange wenigstens eine allseitige bindegewebsmassige Mauer den Parasiten vor weiterem Vordringen in neues Gewebe abzuhalten vermag; auf diese Weise bewahrt eine derartige Geschwulst ihren gutartigen Charakter.

Es bieten daher alle solche, gutartigen Geschwülste unter sich nur insofern ein verschiedenartiges Aussehen dar, als die Parasiten, wie wir wissen, bald zu dieser bald zu jener Form auswachsen, bald durch Aussenden von Fortsätzen, bald durch Ausstülpfen ihres Zelleibes einen differenten Bau besitzen können. Da aber das Gewebe bzw. die Gewebszellen in einer Geschwulst, in welcher die Parasiten in ihrem Vordringen in neues Gewebe und in ihrer Entwicklung bei ihrer fortgesetzten Vermehrung durch den sie umgrenzenden Wall von Bindegewebsmassen beschränkt sind, die Zeit haben, jeden wachsenden und sich vermehrenden Parasiten immer wieder möglichst zu umgeben und einzuschliessen, so zeigt sich dem Mikroskopiker bei solchen Geschwülsten hauptsächlich der Bau derjenigen Gewebsformation, in welcher die Geschwulstbildung eingesetzt hat, d. h., welche die Sporozoiten der Histosporidien befallen haben, da stets diejenigen Gewebszellen, welche einmal befallen sind, immer von neuem zu diesem Zwecke sich vermehren können. Auf diese Weise sprechen wir von Lipomen, Fibromen, Chondromen, Osteomen, Myomen u. a. (Weshalb die Lipome eine besondere Grösse gegenüber den Fibromen z. B. erreichen können, habe ich schon bei Gelegenheit der Besprechung der Ernährung unserer Parasiten durch das Fettgewebe und Bindegewebe erörtert.)

Sind nun sehr viele Parasiten, trotz dieses Abschlusses von seiten des Nachbargewebes durch Bindegewebsmassen, imstande, in demjenigen Gewebe, in welchem sie parasitieren, infolge der Weichheit oder Nachgiebigkeit des befallenen Gewebes zu erheblicher Grösse heranzuwachsen, so haben wir in dem Falle, dass der Parasit zu seiner ersten Hauptform (Tafel IV—V) heranwächst, Geschwülste, die man bisher in unrichtiger Vorstellung als Drüsengeschwülste („Drüsenpolypen“ u. a.) bezeichnet hat und in denjenigen Fällen, in denen die Parasiten zu ihrer zweiten Hauptform heranwachsen (Tafeln VIII—IX und XVIII—XIX), Geschwülste, die man bisher in unrichtiger Vorstellung als „Gefässgeschwülste“ („Angiome“) bezeichnet hat; denn in einer echten Geschwulst werden weder neue Drüsen, noch neue Gefässe von seiten des Gewebes gebildet. In dem ersten Falle haben wir es mit *Histosp. multiforme*, in dem zweiten mit *Histosp. atrox* zu tun.

Aber nicht nur durch Bindegewebsmassen, sondern auch durch sich ringförmig lagernde Gewebszellen als solche kann ein vollständiger Abschluss aller parasitären Organismen erfolgen, so dass der Tumor sich wenigstens auf Jahre hinaus als „gutartig“ erweist, z. B. durch Plattenepithelien bei einer gutartigen Hautgeschwulst (spitzes Kondylom). Freilich erfährt die äusserste Schicht der Plattenepithelien dann zu einem solchen Einschluss aller Parasiten noch eine Umänderung, indem sie verhornt.

Ist jedoch von vornherein das Gewebe, welches dieser sporozoäre Parasit befallen hat, infolge des Alters des infizierten Individuums, nicht widerstandsfähig genug oder infolge einer schwachen Konstitution des gesamten Organismus besonders geschwächt, so vermag der Parasit sogleich eine so erhebliche Vermehrung und Entwicklung vorzunehmen, dass ein völliger Abschluss der entstehenden Geschwulst durch Bindegewebsmassen oder durch eine geschlossene ringförmige Zellschicht nicht mehr vollzogen werden kann. Eine so einsetzende Tumorbildung ist eine „bösartige“.

Desgleichen kann es sich ereignen, dass bei von vornherein „gutartigen“ und auch längere Zeit in der „Gutartigkeit“ verharrenden Geschwülsten mit zunehmendem Alter oder durch einen plötzlichen, durch äussere Einwirkungen eintretenden Schwächezustand des Körpers bzw. des Gewebes, in welchem sich die Parasiten aufhalten, ein Durchbrechen der Bindegewebsmauer von seiten der Parasiten geschieht und so die Infektion unaufhaltsam im Körper des Wirtstieres vorwärts schreitet. — Dann entsteht aus einer gutartigen eine bösartige Geschwulst.

Jetzt gelingt es nicht mehr dem Gewebe bzw. den Gewebszellen, die Parasiten d. h. alle sporozoären Einzelindividuen bei ihrem unaufhalt-samen Vordringen im Gewebe durch einfache Vermehrung der Gewebszellen zu umgeben und in wenigstens einigermaßen wirksamer Weise zu bekämpfen; vielmehr müssen nun alle Kräfte im Körper angespannt werden und alle, dem Gewebe verfügbaren Mittel zur Geltung kommen, um den grossen Schaden, den die fressenden Sporozoen ihren Wirtstieren zufügen, so gut als möglich in Schach zu halten. Und hierzu besitzt

das Gewebe bzw. die Gewebszelle eine ganz besondere und bisher noch nie beobachtete Fähigkeit.

Das Gewebe ist nämlich imstande, selbständig seine Kerne zum weiteren Kampfe und Angriffe gegen die Parasiten vorzuschicken. Es ist ein solcher Kampf das interessanteste Schauspiel, das sich mir bei allen meinen histologischen Untersuchungen überhaupt unter dem Mikroskop geboten hat. Dieser Kampf der Gewebszellkerne gegen die Parasiten gibt dem vergleichenden Naturforscher auch zu besonderen, allgemeinen Vergleichen mit anderen Vorgängen in der Natur Veranlassung — selbstverständlich ist dies hier nicht meine Aufgabe — und erweist sich zugleich für die Auffassung der verschiedenartigen Vorkehrungen, welche in unserem Körper ebenso wie in der ganzen Natur getroffen sind, um einem Schaden entgegenzutreten, von ausserordentlicher Tragweite.

Bisher war es noch eine volltsändig unbekannte Tatsache, dass ein Kern, selbständig und losgelöst von der Gewebszelle, überhaupt in dieser Weise sich bewegen und eigenmächtige Handlungen, wenn ich mich so ausdrücken darf, vornehmen kann, da nach allen unseren Anschauungen der Kern nur ein integrierender Bestandteil des einheitlichen Organismus einer Zelle war. Es ist dies aber nicht der Fall, oder vielmehr es braucht nicht der Fall zu sein, da wir nunmehr durch die Aufklärung des Baues der Geschwülste erfahren, dass der Kern durchaus als einheitlicher, selbständig lebender Körper Handlungen vorzunehmen vermag, die man sogar in dem vorliegenden Falle als ganz aussergewöhnliche bezeichnen muss, und die nicht nur ein für das untersuchende Auge hochbedeutsames Schauspiel sind, sondern die sich auch, worauf ich schon hingewiesen habe, in Zukunft für die Auffassung der Zellenlehre von grösster Bedeutung gestalten werden.

Die Kerne der Gewebszellen verlassen also durch Eigenbewegungen den Zellorganismus selbst und gehen selbständig gegen den Parasiten vor. Sie versuchen auf alle Weise, in ihn hineinzudringen, sie umzingeln ihn von oben und unten, von dieser und jener Seite, um sein Wachstum und seine dadurch bedingte Schädigung zu hemmen. Sie vermehren sich hierbei vollständig losgelöst von der Zelle, so dass diese Umzingelung in immer grösserer Ausdehnung

und in einer immer grösseren Masse von ihnen vorgenommen werden kann. Auf diese Weise finden wir Parasitenzellen, die nur von einer geringen Anzahl von Kernen umgeben sind, und solche, die von einer grossen Anzahl von Kernen umgeben sind. Die Umzingelung findet in der Weise statt, dass der Kern sich in die Länge streckt, was er schon auf dem Wege von seinem Standorte in der Zelle nach dem Parasiten zu tut, so dass man manche Kerne wie einen kleinen dicken Faden im Gewebe erblicken kann; sodann drängt er sich mit seiner Längsseite an den Parasiten heran. Mit einem Pole der längsgestreckten Gestalt versucht er die Zellmembran des Parasiten zu durchbrechen. Hierbei kommen ihm die anderen Kerne zu Hilfe, und zwar in der Art, dass ein massenhaftes Gedränge von Gewebszellkernen an dieser einen Stelle der sporozoären Zellmembran, deren Zerstörung vom Gewebe vorgenommen wird, stattfindet. Denn, wie ich schon bei Gelegenheit der Besprechung der Entwicklung der Parasiten anführte, ist die Zellmembran des Parasiten derjenige Bestandteil seines Organismus, welcher ihn während seines ganzen Lebensdaseins am Leben erhält. Ist die Zellmembran zerstört, so geht die ganze parasitische Zelle, deren Membran zerstört ist, zugrunde; denn nur die Zellmembran schützt den Parasiten vor allen Schädigungen und Angriffen des Gewebes.

Mit der Zerstörung der Zellmembran begnügen sich die Gewebszellkerne jedoch nicht, sondern sie dringen noch weiter in das Innere des Parasiten ein, teilweise um ihn ganz zu vernichten, teilweise um den weiteren Kampf gegen die, in dem Parasiten gebildete neue Generation (junge Formen) aufzunehmen. Wir haben bei Gelegenheit der Besprechung der Degenerationsformen der Histosporidien genau kennen gelernt, in welcher Weise ein solches Eindringen von Gewebszellkernen in die Parasiten statthat und wie letztere versuchen, der Vernichtung ihrer Zellmembranen zu entgehen. Wir haben ferner an der erwähnten Stelle (S. 247 ff.) gesehen, dass und auf welche Art ein Zerfall von wachsenden Parasiten durch dieses Vorgehen der Gewebszellkerne verursacht wird. Je grösser der Parasit, oder je gefährlicher er durch seine Fortpflanzung erscheint, desto mehr lockt er die feindlichen Gewebszellkerne gegen sich.

Nun haben wir erfahren, dass der Parasit imstande ist, gegen den Angriff der Gewebszellkerne und gegen das Eindringen derselben dadurch standzuhalten (abgesehen von der Bildung neuer Generationen) und einen besonderen Widerstand zu leisten, dass er sich in einzelne Teile zerschnürt,¹⁾ d. h. einzelne grössere oder kleinere Zellteile zu neuen parasitären Organismen abschnürt, die, weiter zu existieren vermögen, sobald eine Kernsubstanz (Kernpunkt) in ihnen enthalten ist. Wir sehen auch oft, dass von den Gewebszellkernen dadurch, dass sie die Parasiten vollständig einschliessen und an ein oder mehreren Stellen, meist an zwei, dem Verlauf der Zellmembran gegenüberliegenden Stellen, in sie einzudringen suchen, eine Teilung, Abschnürung oder Zerschnürung dieser Parasiten hervorgerufen wird. Ist dies geschehen, so umgeben rasch die Zellkerne des Wirtstieres von neuem die abgeschnürten und zerschnürten Teile des Parasiten und setzen unermüdlich den Kampf gegen diese erbitterten Feinde ihres Körpers fort. Und so fallen ihnen denn auch diejenigen abgeschnürten, parasitären Zelleiber, die keine Kernsubstanz besitzen, sogleich zum Opfer. Aber auch die kernhaltigen grösseren Zellleiber werden von ihnen bei genügenden Kampfesmitteln oft vernichtet. Bei kleinen Zellparasiten gestaltet sich das Eindringen der Kerne viel schwieriger, weil die Zellmembran derselben erheblich stärker, als diejenige der grösseren Parasiten ist, da die Membran mit der heranwachsenden Parasitenzelle in ihrer Stärke nicht nur nicht gleichen Schritt hält, sondern, wie ich bereits ausgeführt habe, an der Stärke ihrer Wandung noch einbüsst, so dass grosse Sporozoen oft nur eine äusserst dünne Zellmembran besitzen. Auf diese Weise erklärt sich auch, dass die jungen Formen einer neuen Generation diesem Kampfe des Gewebes einen derartigen

1) Über diese Fähigkeit des Parasiten, einen Zellteil seines Leibes abzusehnüren und ihn, sobald er kernhaltig ist, wieder von neuem zu einem selbständigen Parasiten zu bilden, der durch das Auswachsen nach einer Seite immer wieder dem Körper des Wirtstieres Schaden zufügt und dadurch immer wieder von neuem einen Kampf der Gewebszellkerne hervorruft, welcher schliesslich ja doch mit einem Siege dieser furchtbaren Feinde des Menschengeschlechts endet, habe ich schon gesprochen. Wir kommen auch noch weiter unten und besonders noch bei dem Kapitel über das „Wachstum der Geschwülste“ hierauf zurück.

Widerstand leisten können, dass der Parasit, trotz des oft siegreichen Kampfes der Gewebszellkerne gegen eine Anzahl der ausgewachsenen Sporozoen, sich in seiner Art zu erhalten vermag. Der junge, kräftige, mit einer dicken Zellmembran versehene Parasit vermag nämlich so lange das Eindringen der umgebenden Zellkerne zu verhindern, bis dieselben, nach langem Widerstand geschwächt, einem erneuten Vordringen dieses jungen Parasiten nur noch einen schwachen Widerstand entgegensetzen können.

Sind nun die Gewebszellkerne in ihrem Angriff so weit vorgedrungen, dass dieselben den ganzen Innenraum des Parasiten bereits einnehmen und ausfüllen und sind aus dem Kernpunkt des letzteren durch Umwandlung noch keine neuen lebensfähigen Keime entstanden, so vernichten sie auch noch den Kern des parasitären Organismus und sind besonders heftig in dem Verfolge der Vernichtung dieses Kernes, wohl in dem Bestreben, nicht zu dulden, dass ein neuer Parasit aus ihm hervorgeht. Sehr anschaulich ist dies an solchen Kernen von Parasiten zu beobachten, bei welchen bereits das erste Stadium der Entwicklung junger Formen eingetreten ist, d. h. wo der Kern des Parasiten durch Volumenzunahme und geringe Flüssigkeitsaufnahme etwas zugenommen hat. Hier pflegen die Zellkerne des Gewebes des Wirtes den vergrößerten Kern des Parasiten derartig anzugreifen, dass sie nicht nur, wie im Kampfe gegen die Zellmembran, mit gestrecktem Leibe sich an ihn herandrängen, sondern ihn sogar in einer runden Einbiegung fast halbkreisförmig gänzlich einschliessen und so allmählich vollständig vernichten.

Da, wo die Gewebszellkerne den Leib des Parasiten nach seiner Vernichtung okkupiert haben, kann sich jetzt um diese Gewebszellkerne, die inzwischen auch gewachsen sind, Protoplasma durch den Wirt bilden, so dass hier an Stelle der ursprünglich vorhandenen Parasiten neue Gewebszellen und neues Gewebe vom Körper entsteht; durch letztere findet dann ein weiterer Einschluss der, in den ursprünglich vorhandenen Parasiten gebildeten jungen Formen statt, der sich besonders noch durch die stete Grössenzunahme der neu entstandenen Gewebszellen und ihrer Bestandteile, der Zellkerne, Nukleolen u. a. (Riesenzellen) des Körpers markiert. Dieser Vorgang

wird besonders durch die Tafeln VI—VII in den Figuren der beiden unteren Reihen (Fig. 13—23) veranschaulicht. Schliesslich scheidet auch das vom Gewebe der Wirtstiere neugebildete Protoplasma oft feine Membranen aus, die eine Scheidung der Zellteile des so geformten Gewebes bewirkt, und wir haben dann diejenigen Zellformationen im Geschwulstgewebe, die bisher als sogenannte „Krebsnester“, „Alveolen“, u. a. bezeichnet sind. Waren die Parasiten nicht ganz ausgewachsen, so pflegen sich nach einer solchen Bildung eines neuen Gewebes vom Körper und nach Ausscheidung solcher feinen Membranen an ihrer Stelle „Zellnester“ zu formen; hatten sie aber eine erhebliche und riesenhafte Grösse erreicht, so treten an ihre Stelle nach erfolgreichem Kampf die sog. „Alveolen“. Letztere sind besonders in denjenigen bösartigen Geschwülsten naturgemäss zu finden, wo die Weichheit bzw. die Schwäche und Schlaffheit des von den Parasiten infizierten Gewebes überhaupt (Drüsengewebe) noch ein sehr grosses Auswachsen und Heranwachsen der Parasiten in einer solchen „Geschwulst“ gestattet, so dass derartige in „Krebsen“ bekannte Bilder nach einer Zerstörung so grosser parasitärer Organismen durch die Gewebszellkerne unter teilweise einhergehender Gewebsneubildung sich ganz besonders bei „bösartigen Epithelgeschwülsten“ (angeblichen „Drüsenkrebsen“) in abwechselnden Formen darbieten. Nach einem so stattgefundenen Kampf zwischen Gewebe und den ausgewachsenen Histosporidien erklärt sich auch, weshalb man vielfach innerhalb derartiger, bisher sogenannter „Alveolen“ und „Krebsnester“ die kleinsten von mir bereits in meiner ersten Arbeit genau beschriebenen Parasiten findet, da letztere zwischen diesem, an Stelle von riesigen Sporozoenleibern nun vorhandenem Gewebe als junge Generation übrig geblieben sind und infolge ihrer starken und deutlich hervortretenden Membranen leichter erkenntlich werden, so dass sie sich auch dadurch schärfer, als sonst innerhalb dieser „Alveolen“, „Zellnester“ u. a. abheben.

Dieser direkte Angriff der Gewebszellkerne gegen die Parasiten geht jedoch vielfach Hand in Hand mit einem geschlossenen Angriff der Gewebszellen, der bei „gutartigen“ Geschwülsten ja die hauptsächlichste Kampfesart bildet. Von Bedeutung hierbei ist es jedoch,

welche Art der Gattung *Histosporidium* das Gewebe befallen hat, bzw. in welchem der beiden Haupttypen der Parasit sich vorzugsweise im Gewebe entwickelt (vgl. vorher: Bestimmung der Arten der Gattung *Histosporidium*).

Ist nämlich bei einem unbeschränkten Vorwärtsdringen der Parasiten d. h. also in einer „böartigen“ Geschwulst die erste Species der neuen Sporozoëngattung im Gewebe vorhanden bzw. das Bild der ersten Hauptformen seiner Entwicklung in dem Tumor vorherrschend, so nehmen die Gewebszellkerne diesen Kampf gegen die Parasiten meist allein auf und führen ihn auch an vielen Stellen des Gewebes gegen einzelne Individuen siegreich durch, besonders in Epithelgeschwülsten; (durch das Vermögen, seinen Zelleib abzuschneiden und durch die Bildung einer neuen Generation vermag jedoch, wie bereits festgestellt, der Parasit in letztem Falle immer wieder vorzudringen und in seiner Art sich zu erhalten). Haben wir jedoch die zweite Art der Gattung *Histosporidium*, d. h. prävalieren die von mir als zweiter Haupttypus geschilderten Entwicklungsformen im Gewebe, so pflegen beide Kampfesarten gemeinsam von seiten der Wirtstiere einzusetzen. Es werden nämlich besonders die vorher beschriebenen Riesenformen von einem allseitig geschlossenen Gewebe umgeben, während zugleich die Kerne aus dem innersten Wall der Gewebszellschicht austreten und die Zellmembran des Parasiten attackieren bzw. in das Innere seines Zelleibes eindringen¹⁾ (besonders in Binde- und Endothelgeschwülsten, Tafel XVIII bis XIX, vgl. auch unter: die einzelnen Geschwulstformen).

Und so sehen wir denn, dass in den von *Hist.* multiforme infizierten Gewebsarten, in welchen dieser Parasit zu ausserordentlichen Grössenformen heranwächst, ohne dass ein vollständiger Abschluss letzterer vom Körper erfolgen kann, die ganze Geschwulst

1) Es gibt überhaupt sehr wenige, auch gutartige Geschwülste, in denen diese Erscheinung eines Doppelkampfes nicht, wenn auch nur in geringerem Maassstabe zu tage tritt. Wir sehen z. B. in einer durchaus „gutartigen“ Hautgeschwulst (Fig. 2, Tafel XIV—XV) den Parasiten von einem „geschlossenen“ Gewebe, bestehend aus Plattenepithelien, umgeben, während zugleich in seiner unmittelbaren Nähe die Gewebszellkerne aus den Pflasterzellen austreten und seine Membran zu durchbrechen bzw. in sie vorzudringen suchen.

mit Riesenparasitenschläuchen erfüllt ist, welche sich in stetem Kampf mit den Gewebszellkernen befinden (angebliche „Adenome“); erst bei allmählichem und erheblicheren Widerstande des Gewebes und stärkerem Massenandrang der Gewebszellkerne vermögen diese Sporozoen nicht mehr eine solche, riesige Ausdehnung ihrer Zelleiber vorzunehmen, so dass dann die Riesenschläuche verschwinden, mehr kleineren Formen Platz machen und zugleich eine neue Generation zur Erhaltung der Art gebildet wird. Auf diese Weise entsteht aus einem sogenannten „Adenom“ ein „Adenocarcinom“.

Hat wiederum *Hist. atrox* ein Gewebe befallen und vermag es ohne eine allseitige Einschliessung vom Wirt seinerseits in seine grössten Formen auszuwachsen, so entsteht in den Kämpfen dieser Riesenparasiten (Tafel XVIII—XIX) mit dem gesamten umliegenden Gewebe der Bau derjenigen Geschwulstformation, die wir als Endotheliome (angebliche Lymph-, Blut-, Gefässgeschwülste u. a.) bisher bezeichnet haben; auch diese Geschwülste wandeln ihren gutartigen Charakter in einen bösartigen um, analog den bereits angedeuteten und noch zu beschreibenden Vorgängen.

In einem gewissen Gegensatz zu dem, durch den speziellen Angriff der Gewebszellkerne charakterisierten Kampf und zu dem nach Vernichtung einzelner Parasiten eintretenden Neuformationen des Körpers im Epithelgewebe (Karzinomen), steht der Bau derjenigen Geschwülste, die bei dem steten und unaufhaltsamen Vordringen der Parasiten im Binde substanzgewebe sich formen (Sarkome). Ich habe schon vorher bemerkt, dass das Prävalieren der Entwicklungsformen des zweiten Typus der Histosporidien im Binde substanzgewebe bzw. die Infektion von *Hist. atrox* zur Folge hat, dass die Gewebszellen auch, ohne dass ein völliger Abschluss aller sporozoären Einzelindividuen erfolgen kann (bösartige Binde substanzgeschwülste) in möglichst geschlossenem Vorgehen den Kampf gegen die Parasiten weiterführen und dass im allgemeinen nur die äussere bzw. die innere Zellschicht nach einem erfolgten Einschluss ihre Zellkerne selbständig zum Durchbrechen der Zellmembran der Parasiten vorschickt. Und so finden wir auch in der überwiegenden Mehrzahl aller Binde substanzgeschwülste (Sarkome) ein geschlossenes Vorgehen der

Gewebszellen gegen ihre gefährlichen einzelligen Feinde, während in Epithelgeschwülsten (Krebsen) in einem gewissen Gegensatz zu Sarkomen vorzugsweise mehr ein direkter Angriff der Gewebszellkerne gegen die fremden Eindringlinge zutage tritt.

Bei einem derartigen, fortgesetzt geschlossenen Vorgehen der Gewebszellen gegen die Parasiten tritt nun eine Erscheinung noch lebhafter und auffälliger zutage, die eigentlich mehr oder minder in allen echten Geschwülsten (auch in gutartigen) zu beobachten ist.

Bei dem Kampfe des Gewebes und der Gewebszellen gegen die Histosporidien stellen sich nämlich gewisse Veränderungen der Geschwulstzellen selbst, d. h. derjenigen Gewebszellen ein, die sich allmählich zu den eigentlichen Geschwulstzellen umgebildet haben; denn, wenn wir sehen, in welcher energischer und, man kann sagen, bewunderungswürdiger Weise und mit welcher Ausdauer unsere Zellen gegen einen so gefährlichen Feind zu kämpfen imstande sind (oft mit Erfolg; „gutartige“ Geschwülste), so ist es wohl als naturgemäss anzunehmen, dass der Körper solche Gewebszellen auch noch mit besonderen Kräften auszustatten sich bemüht. Solche Umwandlungsprozesse von normalen Gewebszellen im Kampfe gegen die Parasiten zeigen uns die Verhornung von Plattenepithelinen, die Verkalkung von Knochengewebe, die Verknöcherung von Knorpelgewebe in Geschwülsten u. a. an. Es ist aber auch bereits vor dieser Aufdeckung der Ursache der Geschwülste erwiesen, dass die Geschwulstzellen überhaupt eine gewisse Differenzierung gegenüber den normalen Gewebszellen zur Schau tragen. Ihre ausserordentliche Vermehrung, die mit einer erheblichen Vergrösserung der einzelnen Zellen, mit einer als „atypische“ Mitose („hyperchromatische“, „hypochromatische“) bezeichneten Kernvermehrung, phagocytären Erscheinungen einhergeht, zeigt diese Differenzierung den normalen Gewebszellen gegenüber ebenso an, wie das allmähliche Aufhören der physiologischen Funktion von bereits umgewandelten Geschwulstzellen. Diese Differenzierung der Tumorzelle ist nun etwa nicht, wie von Hansemann geglaubt hat, als eine „Entdifferenzierung“ (Anaplasie), noch als eine weiter fortschreitende Entwicklung („Kataplasie“, Beneke) zu bezeichnen, noch als ein degeneratives Wachstum des Epithels (Borst),

sondern sie ist einzig und allein die Folge des von den Gewebszellen gegen die Histosporidien aufgenommenen Kampfes. Denn in diesem Kampfe werden die Gewebszellen mit allen Hilfsmitteln von seiten des Körpers ausgerüstet, die wir überhaupt zur Verfügung haben; und als sehr wesentlich unter diesen Hilfsmitteln stellt sich die Möglichkeit einer äusseren Umänderung und einer ganz ausserordentlichen Vermehrung der Gewebselemente des menschlichen und tierischen Körpers dar. Ja, dieselbe ist beim Menschen noch erheblicher, als bei den Säugetieren (Hunden); (wir finden auch in einem frischen Tumor der Hunde meist mehr Parasiten als Gewebszellen bzw. Gewebselemente.)

So erklärt sich auch, dass bei dem schnellen Vorwärtsdringen der Parasiten im Bindesubstanzgewebe die normalen Bindesubstanzzellen in spindelförmige Form übergehen, um durch eine solche Gestalt den rasch wachsenden Histosporidien möglichst schnell nachzueilen bzw. ihrem Wachsen möglichst zuvorzukommen.

Diese Tatsache als solche stimmt auch völlig mit den bisher bei sogenannten „Spindelzellensarkomen“ beobachteten Vorgängen überein. Denn man hat bereits als auffällig bemerkt, dass (Borst) „in jungen Sarkomherden deutlich die Spindelzellen in nächster Umgebung der Gefässe (!) auftreten, dass sie hier eine förmliche Zellscheide um die neugebildeten Gefässe bilden und sich den Verzweigungen der Gefässe innig anschliessen.“ (!) Setzt man hier in Richtigstellung der irrtümlichen Ansicht statt „Gefässe“, „Parasiten“, so haben wir in einfacher Weise den Kampf zwischen diesen, sich zur Spindelform umwandelnden Bindesubstanzgewebszellen und den Parasiten.

Was hier also in Sarkomen die sich zur spindelförmigen Gestalt umwandelnden Bindesubstanzzellen vorstellen, bedeuten in Karzinomen die sich oft als dicke Fäden präsentierenden Zellkerne des Epithelgewebes in Karzinomen. Beide Gewebselemente erhalten und nehmen nur ihre Gestaltveränderung vor, um sich in dem Kampf mit den Histosporidien besser auszurüsten und diesen Todfeinden des Menschengeschlechts, wenn ich mich hier so ausdrücken darf, besser „beikommen“ zu können.

Da, wo demnach den Histosporidien durch die an sich kräftige Gewebsart (Bindesubstanzgewebe) noch so viel Widerstand geleistet wird, dass sie zu einem gleichmässigen Auswachsen ihrer oft riesenhaften Grösse nicht kommen, finden wir meist auch nicht solche, vom Wirtstier

gebildete Zellformationen wie im Epithelgewebe (Karzinom). Im Binde substanzgewebe bemüht sich der Parasit vielmehr, diesem feindlichen, auch bei schwachen Individuen noch meist kräftigen Gewebe durch schnelles und rasches Vorwärtsdringen seines Zelleibes zu entkommen, und immer weiter neues Gewebe zu seiner Ernährung auszunutzen. Auf diese Weise sehen wir, dass bösartige Binde substanzgeschwülste (Sarkome) oft viel schneller wachsen, als bösartige Epithelgeschwülste (Karzinome). Freilich lässt sich eine sichere und bestimmte Grenze zwischen der Form der einen und der anderen Geschwulst schon deswegen nicht ziehen, weil der Parasit bei seinem fortgesetzten Vordringen einmal aus einem Epithel- in ein Binde substanzgewebe gelangen kann, (wenn auch beim Menschen selten, bei Tieren häufiger) und weil zweitens die Grenzen seiner Grösse und seiner Entwicklungsformen keine absolut konstanten und bestimmten sind.

Letzterer Faktor ist auch der Grund dafür, dass wir sehr verschiedene Formen von „Sarkomen“ (analog den „Karzinomen“) ausser diesen, durch den spindelartigen Bau ihrer Zellen ausgezeichneten, in bösartigen Binde substanzgeschwülsten besitzen. Denn, wo die Parasiten nicht in Schlauchformen schnell weiter wachsen, sondern an Ort und Stelle durch eine allseitige Zunahme (meist runde oder ovale) ihres Zelleibes sich vergrössern, bedarf es auch nicht einer besonderen Umwandlung der Gewebszellen im Kampf gegen sie; vielmehr genügt hier ein geschlossenes ringförmiges Vorgehen der Zellen, diesem folgt ein Eindringen in viele Parasiten, wodurch der Eindruck des sogenannten Rundzellensarkoms hervorgerufen wird. Dass nach der Besiegung einzelner, parasitärer, ausgewachsener Individuen durch die Gewebszellen und nachdem letztere von der Parasitenzelle Besitz ergriffen haben, eine Vergrösserung dieser Geschwulstzellen (wie bei Krebsgeschwülsten) stattfinden kann, zeigen uns die sogenannten Riesenzellen des Sarkomgewebes (Riesenzellensarkom). Übrigens dürfte dieser Name für Sarkome überhaupt nicht zutreffend sein, weil niemals so viel Parasiten den Geschwulstzellen unterliegen, dass eine grosse Anzahl solcher Riesenzellen des Gewebes anstelle der zugrunde gegangenen Sporozoen gebildet werden könnten. Vielmehr bleibt das Auftreten

derselben doch in den meisten Fällen ein vereinzelt und wird durch die anderen Formen des Kampfes zwischen Binde-substanzgewebszellen (Rundzellen u. a.) und Parasiten in demselben Tumor fortgesetzt abgewechselt.

Alle diese und ähnliche Bilder lassen fortwährend das mikroskopische Auge die Präparate mit kaum erlahmendem Interesse durchsuchen und geben immer wieder Anlass zu den interessantesten Studien. Es ist ganz unmöglich, diesen Kampf des Gewebes bzw. der Gewebszellkerne gegen die Parasiten in den verschiedensten Merkmalen auf das eingehendste zu beschreiben. Denn ebenso, wie die Form der Parasiten ausserordentlich wechselt, zeigt auch der Angriff des Gewebes und der Gewebszellkerne, da er sich nach der Entwicklung, dem Vorgehen und dem Wachstum der Parasiten richtet, in fast jeder Geschwulst alle möglichen Varietäten.

Bei dem Kampf der Gewebszellen und der Gewebszellkerne gegen die Parasiten sieht natürlich der übrige Körper des Wirtstieres nicht untätig zu; vielmehr versucht das Bindegewebe da, wo dasselbe vorhanden ist, gleichfalls die einzelnen Parasiten einzuschliessen, und zwar treten nicht nur ausserordentlich grosse Wucherungen des Bindegewebes hierbei auf, sondern es werden auch die einzelnen Parasiten von Bindegewebsfasern (und auch ganzen Gruppen derselben) vielfach schnell umschlossen (besonders beim Epithelgewebe). Da die Existenz des Parasiten von seiner Ernährung abhängig ist, so gehen diejenigen Parasiten, die vollständig von solchen Bindegewebsfasern umschlossen sind, bedeutend schneller zugrunde, als bei einem Einschluss, der durch andere Angriffe des Wirtstieres (Gewebszellkerne, Gewebszellen) erfolgt ist. Auf diese Weise geschieht es auch, dass das Bindegewebe vieler Karzinome einen so maschen- und netzartigen Charakter zur Schau trägt; denn wenn man genauer zusieht, so findet man (bei einwandsfreien Präparaten) in diesen Maschen vielfach kleine Parasiten; andererseits durchwachsen einzelne Fasern die Parasiten nach deren Vernichtung noch in durchaus irregulärer Form, so dass ein netzartiger Charakter bei stärkerer Wucherung des Bindegewebes hervorgerufen wird.

Aber auch auf sonstige, alle mögliche Weise versucht der

Körper, sich vor dem, durch diese Parasiten ihm drohenden Verderben zu schützen. Zu einem derartigen Schutze gehört z. B. der bei der Metastasenbildung von den Lymphdrüsen gebildete und gegen das weitere Vordringen der Histosporidien gerichtete Leukocytenwall u. a.

In denjenigen Geschwülsten, in denen eine absolute Schranke für das Vorwärtsdringen der Parasiten nicht besteht, die wir also als die „böartigen“ bezeichnen können (vgl. unter: „Bösartigkeit und Gutartigkeit der Geschwülste“), haben wir demnach einen Kampf von seiten des Gewebes, der mit den verschiedensten, ihm zur Verfügung stehenden Mitteln geführt wird, bei welchem jedoch das Vorgehen und Eindringen der Gewebszellkerne in die Parasiten zur Vernichtung derselben das interessanteste und wichtigste Moment darstellt. Bei einem so verschiedenartigen Kampfe des Gewebes ist eine ruhige, allmähliche und nur in bestimmten Formen sich bewegende Entwicklung der Parasiten nicht zu erwarten. Und in der Tat suchen diese Sporozoen einerseits alle, ihnen sich bietenden Vorteile infolge eines derartigen Kampfes des Gewebes gegen sie wahrzunehmen, andererseits dem Schaden, den ihnen die Gewebselemente zufügen, in jeder Weise zu entgehen. So sehen wir denn in dieser böartigen Geschwulst einen Riesenparasiten (angeblich neugebildetes „Gefäß“), in jener eine Schlauchform von mannigfachen Ausstülpungen (angeblich neugebildete „Drüse“), in manchen Tumoren beide Zellformationen untereinander. Wir erblicken zugleich in derselben Geschwulst alle möglichen, kleinen und kleinsten Parasiten und alle möglichen Übergangsbilder der Entwicklung zur Erhaltung ihrer Art. Gesellt sich noch zu diesem Faktor ein fortgesetzter Angriff aller Gewebselemente, speziell der Kerne gegen diese verschiedenartigen Entwicklungsformen der Parasiten, so haben wir ein oft derartig mannigfaches und buntes Bild unter dem Mikroskop, dass dasselbe mit dem normalen Bau des Gewebes, aus welcher die Geschwulst sich gebildet hat, in keiner Weise in irgend welche Übereinstimmung oder Analogie zu bringen ist. Und so hat man denn auch, ganz abgesehen davon, dass die parasitären Zellorganismen als solche im Gewebe nicht gesehen bzw. verkannt sind, nach den bisherigen An-

schauungen ein Gewebe in bösartigen Geschwülsten zu erblicken geglaubt, das von dem normalen und auch in gutartigen Geschwülsten (s. vorher) sich findenden Bau völlig abweicht, so dass man es mit dem Namen „heterotyp“ zum Unterschied von den „homoeotypen“ (angeblich bei gutartigen Geschwülsten bestehend) früher bezeichnete.

Nach den vorliegenden Aufklärungen und nunmehrigen Kenntnissen gibt es aber gar keine derartigen „homoeotypen“ oder „heterotypen“ Geschwülste; vielmehr stellt der Bau eines sogenannten „gutartigen Adenoms“, einer sogenannten „Gefässgeschwulst“, eines sogenannten „spitzen Condyloms“ u. a. genau den gleichen Kampf zwischen Gewebe und Parasiten dar, wie ein Karzinom oder Sarkom. Der Unterschied besteht nur in dem beschränkten und unbeschränkten Vordringen bzw. der Entwicklung der Parasiten im Gewebe; denn, während in dem einen Falle eine allseitige Bindegewebsmauer oder eine Masse geschlossener Gewebszellen den Tumor und alle Parasiten umgibt, so dass eine gleichmässige Vermehrung der Gewebszellen die Abwehr und den Kampf des Wirtstieres gegen jedes Einzelindividuum vornimmt und, so gut das diesen Feinden gegenüber möglich ist, bewerkstelligt und während in manchen Gewebsarten die Schlauchformen der Parasiten oder ihre Riesenformen neu sich bildende „Drüsen“ oder „Gefässe“ vorgetäuscht haben, so dass man analog dem normalen Gewebe „Gefässgeschwülste“ und „Drüsengeschwülste“ gesehen hat, wo weder ein neugebildetes Gefäss noch eine neugebildete Drüse war, werden andererseits durch das unaufhaltsame Vordringen der Parasiten in immer neues Gewebe alle Hilfsmittel gegen sie wachgerufen und durch den auf diese Weise entstandenen Kampf zwischen Gewebe und Parasiten in demselben Tumor die verschiedenartigsten Entwicklungsformen letzterer gezeitigt, was dann das histologische Bild besonders fremdartig gestaltet. (Karzinom, Sarkom.) Ja, die Infektion mehrerer differenten Gewebsarten durch die Histosporidien kann dann so viele Varietäten darbieten, dass man diese Geschwülste als „Mischgeschwülste“ benannt hat.

Der gesamte Kampf des Gewebes gegen die Parasiten vollzieht

sich demnach entweder in einfacher Weise so, dass die Gewebszellen möglichst „geschlossen“ gegen die Parasiten vorgehen, was ein gleichmässiges histologisches und dem normalen Gewebe zuweilen ähnliches Bild hervorruft oder aber bei unaufhörlichem Vordringen der Histosporidien in der Art, dass das Gewebe alle ihm zu Gebote stehenden Faktoren (Selbständigkeit der Zellkerne u. a.) als Hilfsmittel in diesen Kämpfen gegen die Parasiten verwertet, wodurch ein unregelmässiger Bau des Tumors hervorgerufen wird. Diese Unregelmässigkeit des Baues der Geschwülste zeitigt dann infolge der verschiedenen Entwicklung der Parasiten bzw. der verschiedenen Parasitenarten und infolge des durch das verschiedenartige Gewebe auch in differenter Weise aufgenommenen und durchgeführten Kampfes gegen die feindlichen Eindringlinge ein, fast für jede einzige Geschwulst noch differentes Aussehen.

Ist durch diese Schilderung des speziellen Kampfes der Gewebszellen und der Gewebszellkerne gegen die Parasiten, welche Gewebsarten auch immer von den Sporozoiten befallen sind, im grossen und ganzen der Bau der Geschwülste zugleich mit der Darstellung der gesamten Entwicklung dieser einzelligen Feinde von Menschen und Säugetieren aufgeklärt und klargelegt, und geben alle an Form, Konsistenz und Wachstum (Cystengeschwülste, Choriongeschwülste u. a.) noch so verschiedenen Tumoren nur zu geringen Beschreibungen¹⁾ Veranlassung, so bedürfen doch einige wenige Geschwülste in bezug auf ihren allgemeinen Bau einer besonderen Erörterung, und zwar deswegen, weil wir in ihnen sehr häufig Gewebs- bzw. Zellformationen finden, die auch in den Rahmen der bisherigen Mitteilungen über die verschiedenen Parasitenformen und über den Kampf der Gewebs-elemente gegen sie nicht ohne weiteres hineinzupassen scheinen.

Wir finden nämlich in einigen bestimmten, und zwar bereits bekannten Geschwulstformen, die man als „Psammome“, „Cholestatome“ und „Cylindrome“, bezeichnet hat, Gewebsformationen, die, wie Fig. 4 der Tafel XXI bis XXII zeigt, als eigenartig und fremdartig gegenüber allen, uns nunmehr bekannten, neuen Formationen in Geschwülsten erscheinen müssen. Wir sehen in der angegebenen Ab-

1) Vgl. später unter: „Die einzelnen Geschwulstformen“.

bildung einen Parasiten mit äusserer und innerer Zellmembran, der mit einer Masse junger Keime vollgefüllt ist. Nun habe ich in den Kapiteln über die Einteilung und über die Entwicklung der Histosporidien eine dritte Spezies der neuen Sporozoengattung auf Grund dieser, die ganze Zelle ausfüllenden Masse von Keimen von den beiden anderen Arten geschieden und sie als *Histosporidium germinans* bezeichnet. Freilich finden wir auch bei *Histosporidium multiforme* und *Histosporidium atrox* in manchen Stadien ihrer Entwicklung Zellparasiten, die mit jungen, zu Parasiten reifenden Keimen vollgepropft sind, aber so charakteristisch, wie Fig. 4 der Tafel XXI—XXII dies veranschaulicht, und in einer solchen Menge vorkommend zeigt sie doch hauptsächlich *Histosporidium germinans*. Es ist nicht richtig, wenn man früher geglaubt hat, dass derartige Gewebsformationen — selbst auf Grund unrichtiger Darstellung — nur an bestimmten Stellen des Körpers auftreten (harten und weichen Hirnhaut, äusserem Gehörgang u. a.); sie können vielmehr an zahlreichen Stellen des Körpers sich vorfinden und werden immer da zu finden sein, wo diese Art der Gattung *Histosporidium* (*Histosp. germ.*) das Gewebe befallen hat und wo andererseits das Gewebe imstande ist, durch einen besonderen Kampf gegen diese Histosporidienspezies solche angeblichen „Kalkkörper“, „Sandkörper“ und ich weiss nicht als was für ungeheuerliche Körper (!) noch beschriebene Gewebsformationen hervorzurufen.

Wenn man das, was die bisherige Literatur über das Wesen und den Bau dieser Geschwülste, ihre Entstehung u. a. gezeitigt hat, auch nur in einen oberflächlichen Vergleich mit den tatsächlichen, in so einfacher Weise sich abspielenden Vorgängen stellt, so könnte man wirklich eine Satyre hieraus gestalten. Die Autoren, welche derartige Tumoren untersucht haben, fanden meist schon einen vollständigen Zerfall derselben und haben dann Ansichten und Vermutungen über sie ausgesprochen, die den Tatsachen in der schroffsten Form gegenüberstehen. Nirgends bieten sich deutlicher und schärfer die grossen Irrtümer der bisherigen Anschauung der pathologischen Histologie dar, wie bei denjenigen Tumoren, die man bisher Psammome, Cyndrome oder

Cholesteatome genannt hat. Gewebsformationen, die nichts als einen besonderen Kampf von Gewebselementen gegen eine Histosporidienart darstellen, hat man als „Kalkkörper“, „Sandkörper“ oder auch als „hyalin entartete Gefässbildung“ u. a. aufgefasst (in letzterem Falle sollte der Parasit selbst das „Gefässlumen“ darstellen!). Es widerstrebt mir, noch weiter auf solche unrichtigen Vorstellungen hier einzugehen.

Was nun diese, durch den Kampf der Gewebselemente gegen die Parasiten hervorgerufenen, eigentümlichen Gewebsformationen von den anderen mikroskopischen Bildern im Gewebe der Geschwülste, die den Kampf der Gewebszellen und der Gewebszellkerne oder aber des Bindegewebes gegen die Histosporidien darstellen, auszeichnet und unterscheidet, ist eine gleichzeitige und in gemeinschaftlicher Verbindung einsetzende Kampfform von Bindegewebe, Bindesubstanzgewebe und Gewebszellkernen. Wir beobachten hier nämlich einmal, dass die Zellen des Bindesubstanzgewebes sich mantel- oder ringförmig um den Feind herumlegen und ihn so von allen Seiten einzuschliessen suchen. Dieser Einschluss der Parasiten vollzieht sich derartig, dass die einzelnen Zellen sich dachziegelartig, wenn auch in Kreisformen aufeinanderlegen. Wir sehen dann ferner, dass bei dieser Lagerung zugleich Bindegewebsfasern noch zwischen den einzelnen Zellschichten auftreten, welche infolge dieser Lagerung den Eindruck hervorrufen, als wenn sie diesen, ringförmig sich lagernden Gewebszellen einen noch festeren Halt geben wollten, um den im Zentrum liegenden Parasiten recht fest und sicher einzuschnüren (vgl. Abbildung Fig. 4 Tafel XXI—XXII). Und schliesslich gesellt sich hierzu noch ein selbständiges Vordringen der Gewebszellkerne gegen Histosporidium germinans, indem die in den innersten Schichten der Bindesubstanzzellen befindlichen Kerne einen direkten Angriff gegen den Parasiten ausführen und durch Vermehrung in ihn einzudringen suchen. Dieses ganze Bild wäre sowohl seiner äusseren Form wie dem eigentlichen Zwecke nach, den es darstellt, mit einem Kampfe vergleichbar, wie wir ihn zwischen irgend einem Wurm und einem Käfer z. B. beobachten können; denn auch der Wurm legt sich ringförmig um seinen Raub und sucht ihn durch Einschnürung vollständig zu vernichten. Dass

die angeblichen und bisher so dargestellten „Kalkkörper“, „Sandkörper“ „hyalin degenerierte Gefässe Bilder vorstellen, die erst nach Trennung des betreffenden Gewebes vom Körper entstehen und also als auf künstlichem Wege entstandene Degenerationen zu betrachten sind, braucht wohl nach den vorherigen Mitteilungen kaum noch erwähnt zu werden.

Natürlich können auch noch diese Zellformationen an den einzelnen Körperstellen unter einander abweichen; das Charakteristische ist aber fast stets die von solchem Gewebe vorgenommene möglichst ring- oder mantelförmige Einschnürung der Parasiten.

b) Degenerationserscheinungen in den Geschwülsten.

Die in Geschwülsten auftretenden Degenerationen müssen eingeteilt werden, einmal in solche, die sich makroskopisch als Zerfallsprodukte bereits darbieten, zweitens in solche, die sich mikroskopisch ohne weiteres als regressive Vorgänge erkennen lassen und schliesslich in diejenigen Degenerationserscheinungen, welche wir nur bei genauester Kenntnis des Kampfes des Gewebes und der Gewebselemente gegen die Parasiten an den Stellen in Geschwülsten auftreten sehen, wo ein solcher Kampf mit einem (scheinbaren) Siege der Gewebselemente über die Histosporidien endet.

Um mit den letzten Vorgängen zuerst zu beginnen, so haben wir bereits bei Besprechung der Degenerationsformen der Parasiten genau verfolgen können, in welcher Weise bei siegreichem Vordringen der Gewebszellkerne eine vollständige Vernichtung und Degeneration von parasitären Zellen eintritt. Ich habe dort (S. 246ff.) die einzelnen Phasen dieser Vorgänge so ausführlich veranschaulicht, dass es kaum notwendig ist, auf dieselben auch hier noch einzugehen. Freilich bietet sich bei diesem Zugrundegehen von grossen und ausgewachsenen Parasitenformen nicht das Bild von den, bei bekannten Zerfallsprodukten eintretenden Erscheinungen dar oder wenigstens solange nicht, als die Gewebszellen selbst einer Degeneration noch nicht verfallen sind. Denn wir sehen hier bei dem Zugrundegehen von Sporozoen weder einen fettigen noch einen käsigen Zerfall sich bilden. Vielmehr schwindet die Zellmembran, das Protoplasma u. a.

der Parasiten lediglich durch das Vorgehen des Gewebes und ihrer Elemente gegen sie, so dass dann an Stelle der zugrunde gehenden parasitären Zellen (oder der, vermöge der Abschnürung der Parasiten teilweise zugrunde gehenden Zellen) eine allmähliche Bildung zellulärer Formationen des Gewebes selbst tritt, so wie ich sie bei dem Bau der Geschwülste („Kampf des Gewebes gegen die Parasiten“) beschrieben habe.

Wir haben hierbei erfahren, was ja auch grösstenteils schon bekannt war, dass die Gewebszellen nach ihrer Umwandlung zu kämpfenden Zellen (Geschwulstzellen) eine ganz ausserordentliche und aussergewöhnliche Wachstumsenergie zur Schau tragen, die so gross ist, dass man immer von neuem über die in unseren Zellen wohnende Kraft erstaunt sein muss.

Es ist nun ein alter Erfahrungssatz, der auch im Gebiete der Protozoenkunde bei den einzelligen, nach vielen Teilungen beobachteten Lebewesen gemacht worden ist, dass eine ausserordentliche Vermehrung der Zellen infolge des Aufwandes an Kraft und Überanstrengung auch eine oft rasch eintretende, nachfolgende Schwächung der Mutterzellen zur Folge hat. Ja, wir finden bei starkem, überanstrengtem Gewebe ebenso wie bei den einzelnen Zellen, dass jedes Gewebe, jede Zelle ein gewisses Mass von Energie, von Lebenstätigkeit besitzt, welches sie zu überschreiten nicht imstande ist. Wir sehen nun bei dem Wachstum der Geschwülste, dass die ursprünglich normalen Körperzellen eine derartig ungewöhnliche Energie entwickeln. Bei der Entwicklung dieser Energie entstehen durch Teilungen immer wieder neue Zellen und Zellkerne, welche durch den steten Kampf mit den Parasiten zur Vergrösserung des Parenchyms der Geschwulst beitragen. Sind nun diejenigen Zellen, die durch Erzeugung der Tochterzellen ihrer Lebensaufgabe genügt haben, ausserordentlich überanstrengt, so tritt eine Schwächung dieser Mutterzellen ein; sie neigen zum Zerfall. Nun wissen wir jetzt, dass in einer echten Geschwulst keine Neubildung von Gefässen statthat, dass demnach die Ernährung der in derselben sich bildenden Gewebelemente — besonders noch im Zentrum der Geschwulst — keine sehr günstige ist, wodurch also das allmählich geschwächte

Parenchym leichter degeneriert, als sonst gebildetes, neues Gewebe. (Auf die Ernährung des Geschwulstgewebes komme ich noch zu sprechen.)

Ein solcher, in dem Parenchym der Geschwulst eintretender Zerfall bietet genau dieselben Erscheinungen dar, wie sie überall bei Degenerationen im Gewebe beobachtet werden d. h. Produkte einer fettigen oder einer käsigen Entartung, die aus so vielen Beschreibungen wohl allgemein bekannt sind, dass sich ein Eingehen eines solchen Zerfalls von Gewebszellen wie auch der von Gewebszellkernen (Karyorhexis, Chromatolyse, Pyknose u. a.) an dieser Stelle erübrigen dürfte. Dieser Zerfall stellt sich sehr selten in der Peripherie und fast immer in der Nähe des Zentrums einer Geschwulst ein; ja es kann sogar durch eine so auftretende Degeneration zu vollständigen zentralen Erweichungen, Höhlungen u. a. der Geschwülste kommen (z. B. bei bösartigen Myxomen).

Dass ein solcher, zentraler Zerfall sogar auch bei gutartigen Geschwülsten eintreten kann, zeigen uns eine Anzahl Cystome bzw. Cystadenome. Hier ist jedoch das auffällige Moment vorhanden, dass nicht etwa durch die Degeneration der Gewebs-elemente, sondern durch die Entartung der Sporozoen eine zentrale Erweichung eingetreten ist, indem nach sehr erheblicher Vergrößerung und Vermehrung der Parasiten an den (infolge der umgebenden, kräftigen Gewebsmauer) beschränkten Stellen ein Zusammenfließen derselben und nach einem vollständigen Aufbrauch der lokalen Gewebssäfte ein nachfolgender Zerfall hervorgerufen wird (vgl. unter: die einzelnen Geschwulstformen).

Mit den Schilderungen des Unterganges von parasitären Einzel-individuen im Kampfe gegen das Gewebe und mit der Mitteilung über die Produkte eines fettigen und eines käsigen Zerfalls bei eintretender Degeneration in dem Parenchym von Geschwülsten an denjenigen Stellen, wo sich nach dem Untergange von ausgewachsenen sporozoären Zellen Gewebe gebildet hatte, sind eigentlich die wesentlichen Vorgänge der Degenerationen im Gewebe erschöpft. Denn, wie erwähnt, würde es nur eine Wiederholung von allgemein bekannten Vorgängen sein, wollte ich die Art eines fettigen oder käsigen Zerfall des Gewebes und ihrer Elemente hier schildern.

Nun hat uns jedoch die Pathologie der Geschwülste darüber unterrichtet, dass alle möglichen und unmöglichen sonstigen Degenerationsprodukte in Geschwülsten auftreten und von einer Anzahl von Anatomen immer wieder beobachtet worden sind. Tatsächlich sind jedoch kaum irgendwelche, mikroskopisch zu findende Degenerationserscheinungen ausser den soeben hervorgehobenen und ausser den, beider Degeneration der Parasiten selbst (infolge des Kampfes und Angriffes des Gewebes gegen sie) eintretenden und bereits geschilderten Vorgängen in einem echten Tumor zu finden. Denn, was sonst noch alles von im Gewebe angeblich vorkommenden Degenerationen gesehen worden ist, hat sich deswegen dem mikroskopischen Auge in dieser Weise dargestellt, weil die untersuchten Tumoren viel zu spät fixiert worden sind. Denn die Lebensbedingungen und die gesamte Entwicklung der Parasiten haben erwiesen, dass wenige Minuten nach Trennung des Geschwulstgewebes vom Körper genügen, um die Existenz dieser Parasiten zu vernichten bzw. sie zum vollständigen Zerfall zu bringen. Welch' völlig verschiedene Bilder daher einerseits lebensfähige und lebende parasitäre Zellorganismen, z. B. die auf Tafel XVIII—XIX dargestellten Riesenformen, und andererseits dieselben Sporozoen nach ihrem auf künstlichem Wege eingetretenen Zerfall darstellen, braucht wohl kaum näher erörtert werden. Was also die pathologische Anatomie bisher noch alles als mikroskopisch sichtbare Degenerationsprodukte beschrieben hat, existiert in Wirklichkeit in einem echten Tumor nicht, sondern ist nur künstlich durch die so späte Fixation von Tumorstücken infolge des nachträglich eingetretenen Zerfalls der Parasiten hervorgerufen; denn solange die Parasitenzellen nicht zerfallen sind, ist auch an einen Zerfall des Gewebes an dieser Stelle nicht zu denken. Und da die ersteren durch den Angriff des Gewebes gegen sie vernichtet werden und zerfallen, bildet sich zunächst an ihrer Stelle Gewebe von seiten des Körpers und darauf stellt sich erst, wenn das Parenchym des letzteren nach eingetretener Schwächung zur Degeneration neigt, ein fettiger oder käsiger Zerfall ein.

Nun ist es auf Grund dieser Mitteilungen auffallend, dass gutartige Geschwülste im allgemeinen nicht degenerieren, und dass die bösartigen Geschwülste leicht zum Zerfall neigen; es ist ferner be-

achtenswert, dass Krebsgeschwülste schneller zerfallen, als Sarkome u. a. Aber diese zunächst auffallenden Tatsachen erklären sich aus der Natur und dem Wesen der Geschwülste von selbst. Denn wir haben erfahren, dass jede echte Geschwulst nichts ist als ein Kampf des Gewebes gegen die Histosporidien. Wir wissen jetzt ferner, dass die entstehenden Geschwülste nur bei denjenigen Individuen gutartig sind bzw. nur in denjenigen Gewebsarten gutartig bleiben, wo ein genügender und kräftiger Widerstand von seiten des Körpers bzw. des infizierten Gewebes den Parasiten entgegengestellt werden kann (Bindegewebswall u. a.). Diese Kraft eines erheblicheren Widerstandes und eines erheblicheren Schutzes des Körpers gegen die feindlichen Eindringlinge kommt dadurch zum Ausdruck, dass sich ein kräftiges Gewebe bei dem Kampfe gegen die Parasiten noch in einem viel lebensfähigeren Zustande befindet (Jugend der befallenen Individuen u. a.), als ein geschwächtes Gewebe und dass sich hierdurch nach dem, gegen sporozoäre Einzelindividuen siegreich vollführten Kampfe vielfach narbiges Gewebe (oft nur mikroskopisch sichtbar) einstellt. Ja es kann vollständig zu narbigen Schrumpfunen, selbst noch bei bösartigen Tumoren, auf diese Weise an einzelnen Stellen der Geschwulst kommen.

Dass auch „gutartige“ Geschwülste degenerieren, hat uns die Anführung der Cystome bereits gezeigt; bei „gutartigen“ Geschwülsten tritt aber meist nur ein Zerfall der Parasiten selbst ein (nach ausserordentlicher Vermehrung), jedoch nicht eine Entartung des Gewebes.

Die Differenzen in den bei Sarkomen und Karzinomen eintretenden Degenerationen lassen sich einfach darauf zurückführen, dass der Parasit in dem Epithelgewebe infolge der Beschaffenheit dieser Gewebsart viel häufiger Gelegenheit hat, trotz des Bedrängens zu ausserordentlichen grossen Formen heranzuwachsen, so dass nach den erheblichen Anstrengungen der Gewebelemente zur Vernichtung dieser Formen eine schnellere Erlahmung der Gewebszellen mit nachfolgendem Zerfall eintreten kann, als in dem Bindesubstanzgewebe, da alle Körperkräfte infolge des steten Vordringens der Sporozoen gleichzeitig dort stets weiter angespannt werden. Das Bindesubstanzgewebe hingegen gestattet vielfach durch seinen von

vornherein „härteren“ Charakter gar nicht ein so ausserordentliches Wachstum und Volumzunahme der Parasiten an Ort und Stelle. Vielmehr bedrängen die Bindesubstanzgewebszellen (bzw. die infolge des Kampfes gegen die Parasiten umgeänderten Bindesubstanzgewebszellen, Spindelzellen u. a.) hier meist derartig die Histosporidien, dass letztere durch rasches Auswachsen nach einer Seite hin (in Schlauchformen, angeblichen „Kapillaren“ u. a.) möglichst ihren Gegnern zu entkommen suchen. Auf solche Weise geben sie zu einer beschränkten lokalen, ausserordentlichen Vermehrung der Gewebszellen, die eine nachsetzende Schwächung und Degeneration zur Folge hat, weniger Veranlassung. Dieser Grund erklärt uns auch, weshalb die Parasiten in Sarkomgeschwülsten, d. h. im Bindesubstanzgewebe bedeutend schneller vorwärtsdringen, als im Epithelgewebe, da ihnen infolge des energischeren Widerstandes von seiten des Bindesubstanzgewebes oft keine genügende Zeit zur lokalen Ausdehnung gelassen wird. Diese Tatsache veranlasst dann oft das erheblichere, periphere Wachstum bei Sarkomen im Gegensatz zu dem von Karzinomen

Zur Besprechung von Degenerationerscheinungen in Geschwülsten bleiben¹⁾ schliesslich noch die von vornherein sich bereits makroskopisch sehr bemerkbar machenden Vereiterungen, Verjauchungen u. a. Doch ist bei derartig auftretender Degeneration kaum dem etwas hinzuzufügen, was nicht schon allgemein bekannt ist; denn nach stattgehabter Degeneration des Parenchyms der Geschwülste können sich hier Bakterien, die ja bekanntlich überall im Körper vorhanden sind, ansiedeln, welche den weiteren Zerstörungsprozess der einmal zerfallenen Gewebselemente vornehmen und derartige Erscheinungen wie Eiterungen, Verjauchungen (Ulzerationen) u. a. in Geschwülsten hervorrufen.

c) Ernährung der gegen die Parasiten kämpfenden
Gewebsselemente.

Nachdem ich in diesem Kapitel den bisherigen grossen Irrtum in der Pathologie der Geschwülste über das angebliche Vorkommen

1) Auf die chemische Natur der entstehenden Entartungsprodukte hier näher einzugehen, liegt ausserhalb des Rahmens dieser Mitteilungen.

von neugebildeten Gefässen in Tumoren selbst richtiggestellt habe, wirft sich die Frage auf; auf welchem Wege ernährt sich denn dasjenige Gewebe bzw. diejenigen Gewebselemente, die den Kampf gegen die Parasiten führen und so die Geschwulstbildung mit ausmachen? Denn es ist doch erforderlich, dass gerade diese Gewebszellen, Gewebszellkerne u. a. eine besonders gute Ernährung von seiten des Körpers bedürfen, um den furchtbaren Kampf mit einer möglichst andauernden Kraft auszuhalten. Gibt es nun keine Gefässneubildung in einem echten Tumor selbst, so muss doch sonst ein Modus zu genügender Ernährung des zur Entstehung der Geschwulst beitragenden Gewebes vorhanden sein. Bei der Beantwortung dieser Frage muss vielfach ein Unterschied zwischen der Ernährung der, eine gutartige oder bösartige Geschwulst ausmachenden Gewebselemente aufgestellt werden. Im allgemeinen geht nämlich das Bestreben des durch die Histosporidien befallenen Körpers dahin, den Parasiten selbst durch eine Neubildung von Gefässen keine Nahrung zuzuführen (wir haben auch erfahren, dass gerade die Ernährung der Parasiten in unmittelbare Nähe von Gefässen sich zu einer sehr günstigen gestaltet), wohl aber das die Parasiten bekämpfende Gewebe durch Bildung von Gefässen in seiner Ernährung möglichst zu unterstützen. Dieser Aufgabe kommt der Körper — in weiser Vorrichtung — am besten dadurch nach, dass er niemals in unmittelbarer Umgebung der Parasiten neue Gefässe bildet, so dass die einsetzende und sich vergrössernde Geschwulstbildung niemals eine Neubildung von Gefässen in ihrer Struktur aufweist; vielmehr erzeugt er nur in dem, den äussersten, am Kampfe beteiligten Gewebselementen benachbarten Gewebe Gefässe, und zwar oft in grosser Anzahl. Es findet daher also stets nur in der unmittelbaren Umgebung der sich bildenden Geschwulst selbst die Bildung von Gefässen zur Ernährung des Geschwulstgewebes statt.

Diejenigen Individuen, die über noch genügende Körperkräfte zum Kampf gegen die Parasiten verfügen, und in deren infiziertem Gewebe sämtliche Histosporidien durch einen Bindegewebswall oder die Gewebselemente selbst abgeschlossen und vom weiteren Vordringen in anderes gesundes Gewebe abgehalten werden, ver-

mögen eine weit grössere Anzahl von Gefässen zur Ernährung des am Kampfe beteiligten Gewebes zu erzeugen, als diejenigen Menschen, welche durch das unaufhaltsame Vorwärtsdringen der die Körpersäfte förmlich aussaugenden Parasiten in ihren gesamten Körperkräften fortgesetzt immer mehr und mehr geschädigt werden. Wir sehen demnach, dass die unmittelbare Umgebung von „gutartigen“ Geschwülsten meist gefässreicher ist, als die von „bösartigen“ Geschwülsten. In letzteren Tumoren finden wir in vorgerücktem Zustande kaum noch selbst in der mittelbaren Umgebung der wachsenden Geschwulst neu gebildete Gefässe, wodurch eine Degeneration noch schneller eintreten kann (vgl. vorher).

Mit allen diesen Resultaten stimmen auch die Ergebnisse der bereits vorher angegebenen Experimente Ribberts überein, dass die bisher als angebliche Gefässe in „Gefässgeschwülsten“ selbst dargestellten Zellformationen niemals in Kommunikation mit den im übrigen Körper existierenden Gefässe standen, sondern nur z. B. die an der „Basis einer Teleangiectasie“ befindlichen und tatsächlich bestehenden Gefässe. Hierdurch erklärt sich von selbst, dass die eigentlichen peripheren Teile einer Geschwulst selten oder fast nie degenerieren.

Nun fehlt uns freilich noch die Erklärung dafür, auf welche Weise denn die Ernährung der nicht in der Nähe der Peripherie der Geschwulst befindlichen Gewebselemente vor sich geht. Hierfür bleibt nur die Antwort übrig, dass dieselbe durch Vermittlung der Interzellulärsubstanz geschehen muss und auch tatsächlich geschieht. — Je kräftiger das Gewebe bzw. der Körper selbst ist, in dem die Geschwulst entsteht, desto besser wird auf diesem Wege die Ernährung der kämpfenden Körperelemente stattfinden, und in je schwächerem Zustande er sich befindet, eine um so unzureichendere Nahrungszufuhr wird ihm zuteil werden, bis dieselbe dann schliesslich einen so geringen Grad erreicht, dass nach Schwächung des Gewebes ein Zerfall der zentralen Geschwulst eintritt oder bis schliesslich diese furchtbaren Parasiten den Untergang ihrer Wirte herbeiführen.

3. Gutartigkeit und Bösartigkeit der Geschwülste.

Die Tatsache, dass gewisse Geschwülste sehr schnell den Tod eines Menschen herbeiführen, während andere keine perniciöse Krankheitserscheinungen jahrelang in dem Körper hervorrufen, hat bekanntlich den Glauben gezeitigt, dass die erstere Geschwulstform, die man wegen dieser verderbenbringenden Eigenschaften auch als „bösartige“, bezeichnet hatte, eine vollständig andere Ursache besässe als die letztere, welche auf Grund ihrer Erscheinungen als „gutartige“ benannt ist. Aber der bisherige Vergleich des Baues beider Geschwulstformen, ihr Wachstum u. a. haben sich der Ansicht, der Krebs könnte an sich parasitärer Natur sein, so sehr entgegen gestellt, dass — und man muss sagen, auf Grund wissenschaftlicher Anschauungen, mit Recht — immer wieder denjenigen, welche behaupteten, dass nur eine solche bösartige Geschwulst wie der Krebs oder das Sarkom in einem Parasiten die Ursache ihrer Entstehung haben müsste, von vereinzelt exakten Forschern entgegengehalten wurde, wie es denn möglich wäre, dass eine „gutartige“ Geschwulst keine parasitäre Ursache haben sollte! Denn die angeblich „gutartigen“ Geschwülste sind ja in der Tat in einer grossen Anzahl von Fällen überhaupt nicht mit Sicherheit als „gutartig“ festzustellen; sie sind vielmehr sehr häufig in ihrem Bau nicht so verschieden von manchen bösartigen Geschwülsten, dass man niemals irgend welche Differenzen histologisch mit absoluter Sicherheit bemerken kann, und sie sind schliesslich niemals für die ganze Lebenszeit im Körper absolut sicher als gutartig zu bezeichnen. Denn unzählig sind die Fälle, wo aus einem ursprünglich „gutartigen“ Tumor ein „bösartiger“ geworden ist, ohne dass man diesen Übergang gesehen hat. Wir kommen also auf Grund der bereits angeführten Momente zu dem fraglos mit Recht von exakter, wissenschaftlicher Seite erhobenen Einwurf, dass, wenn eine Geschwulst eine parasitäre Ursache hätte, auch dies bei jeder echten Geschwulst der Fall sein müsste. Nun haben andere Autoren (vgl. meine Bemerkungen hierüber in der Einleitung des zweiten Teiles dieses Bandes) die

Krebsgeschwülste besonders von anderen Geschwülsten zu differenzieren gesucht. Wenn dies ja überhaupt nicht angeht, da die Sarkome oft so wenig in ihrem Bau von den Krebsen zu differenzieren sind, dass man sogar einzelne Tumoren als „sarkomatöse Karzinome“ bezeichnet hat, so stellen sich ja nach dem, was ich soeben gesagt habe, der Auffassung, dass selbst alle bösartigen Geschwülste im allgemeinen eine vollständig andere Ursache hätten, als die gutartigen, die vorher genannten und unüberbrückbaren Einwürfe entgegen; ja die Ansicht, dass der Krebs allein parasitärer Natur sei, im Gegensatz zu anderen Geschwulstformen, kam daher garnicht in Betracht. Man muss es demnach auch geradezu als eine fast laienhafte Bemerkung bezeichnen, wenn vor kurzem behauptet worden ist, dass etwas fundamental verschiedenes zwischen einem Krebs z. B. und irgend einer gutartigen Geschwulst ist, (v. Leyden) weil die Krebsgeschwulst früher oder später den Tod des Menschen verursacht, während dies bei einer gutartigen Geschwulst wenigstens zunächst oder für Jahre nicht der Fall ist. Wenn man einer derartigen Ansicht nämlich folgt, so könnte man ja auch einen sogenannten „Leichttuberkel“ von einer „allgemeinen Tuberkulose“ nicht unterscheiden, denn während ersterer in vielen Fällen einfach zur Abheilung kommt, führt letztere schnell zum Tode, und doch handelt es sich in beiden Fällen um ganz dieselbe Krankheit, die durch den Tuberkelbazillus hervorgerufen ist.

Ging es also nach unseren histologischen Kenntnissen, die wir, soweit die bisherigen Untersuchungen hierzu ausreichen, über die Geschwülste besaßen, und ebenso nach den praktischen Erfahrungen nicht an, eine gutartige und eine bösartige Geschwulst ätiologisch vollständig zu trennen, so hat uns ja auch die Aufklärung, die ich über die Ursache der Geschwülste habe erbringen können, gezeigt, dass eine gutartige und bösartige Geschwulst weder in ursächlicher Beziehung, noch überhaupt in der allgemeinen Auffassung ihres Baues voneinander zu trennen sind. Dass aber eine solche Trennung zwischen einer „gutartigen“ und „bösartigen“ Geschwulst bei spezielleren Gesichtspunkten besteht bzw. bestehen kann, dürften folgende Erörterungen zeigen.

Wir haben vorher gesehen, dass es weder „neugebildete

Blutgefässe“ noch „neugebildete Drüsen“ in dem Gewebe selbst, das sich zu einer Geschwulst entwickelt, gibt, und dass alle, angeblich in einer Geschwulst selbst vorhandenen „Gefässe“ und „Drüsen“ nichts sind, als diejenigen Parasiten, welche wir unter den ersten und zweiten Hauptformen der Histosporidien kennen gelernt haben, welcher von den drei aufgestellten Arten sie auch angehören. Der Umstand, dass Gewebszellen und Gewebszellkerne diese Parasiten stets im Angriff umgeben und in sie eindringen, während beide Parteien zu gleicher Zeit während dieses Kampfes fortwährend sich zu vermehren und zu wachsen suchen, hat auch, wie bereits ausführlich geschildert, — bei unrichtiger Darstellung — dem Schein der Anschauung einer Proliferation und Wucherung von „Drüsen“ oder „Gefässen“ stets neue Nahrung gegeben.

Die weiteren Beobachtungen haben dann hauptsächlich auf Grund dieser Tatsachen gezeigt, dass der Bau einer gutartigen Geschwulst von dem einer bösartigen Geschwulst zwar in vielen Fällen nicht ohne weiteres zu differenzieren ist, dass aber doch zur Unterscheidung einer gutartigen und bösartigen Geschwulst für die überwiegende Mehrzahl, wenn nicht für alle Tumoren zwei Hauptcharakteristika sich ergeben.

Diese beiden Charakteristika zur Unterscheidung „gutartiger“ und „bösartiger“ Geschwülste bestehen einmal in dem Verhalten des Gewebes gegen die Parasiten und zweitens in der Entwicklung der Parasiten selbst.

Was das erste Moment anbetrifft, so kennen wir ja eine grosse Anzahl von Tumoren, die von einer dicken Bindegewebsmasse vollständig von dem übrigen Gewebe abgeschlossen sind, sei es, dass es sich um Myome, Lipome oder um Fibrome u. a. handelt; in vielen Fällen zeigt sich, was sich auch aus den bisherigen Kenntnissen der Pathologie der Tumoren als richtig erforscht nachweisen lässt, dass derartige Geschwülste gänzlich von einer dicken Bindegewebsmasse umgeben sind, die sie von dem übrigen Gewebe des Körpers abtrennt. Diese dicke Bindegewebsmasse kann sogar derartig das Geschwulststückchen einfassen, dass der Chirurg dieselbe oft ohne Schwierigkeit auszuschälen vermag. Die Bildung der

Bindegewebsmassen beruht nun darauf und bezweckt, dass die Parasiten nicht weiter in das übrige Gewebe vordringen können. Sie umschliesst daher sämtliche Einzelindividuen dieser furchtbaren, einzelligen Feinde unseres Körpers; diese Bindegewebsmasse erweist sich demnach als der wichtigste Faktor dafür, dass die Geschwülste, d. h. die in ihnen vorhandenen Parasiten, nicht ausserhalb derjenigen Grenze wachsen und sich vermehren können, welche ihnen durch dieselbe gesteckt ist. Aber nicht nur durch das Bindegewebe als solches erfolgt ein derartiger Ab- und Einschluss aller parasitären Einzelindividuen. Vielmehr besitzen auch die Zellen bestimmter Gewebsarten die Fähigkeit sich unter gleichzeitiger Umwandlung ihres Plasmas in ringförmigen Zügen so um die Peripherie der Geschwulst herumzulegen, dass das Eindringen der Sporozoen in neues Gewebe nicht erfolgen (z. B. die Plattenepithelien durch ihre Verhornung).

Wir sehen also, dass der Körper, abgesehen von seinem speziellen Kampf gegen die einzelnen Parasiten, noch die weise Vorkehrung trifft, dass auch bei weiterer Vermehrung der Histosporidien ihnen der Weg zur Infektion von anderem Gewebe abgeschnitten wird, so dass sie gewissermassen einen beschränkten Aufenthalt im Körper besitzen. Auf diese Weise erklärt sich in durchaus einfacher Weise zunächst, dass eine Geschwulst „gutartig“ ist, während eine andere einen „bösartigen“ Charakter zur Schau trägt. Denn der Parasit vermag nicht eine solche Bindegewebsmasse oder eine so umgewandelte Zellschicht zu durchbrechen, wenigstens nicht, so lange der Körper selbst noch durch seine Kraft die Stärke des Gewebes — wenn ich so sagen darf — erhält. Die Sporozoen können ja freilich innerhalb dieser Mauer und dieses Walles immer wieder heranwachsen und sich vermehren, so dass sie durch ihre Entwicklung auch stets von neuem eine Vermehrung der Gewebs Elemente des Wirtes innerhalb der Bindegewebsmasse in dem Kampf gegen sie hervorrufen; Ja erstere kann innerhalb der gesteckten Grenzen so gross sein, dass wir oft gutartige Tumore von riesenhaften Dimensionen besitzen (Lipome); aber dennoch ist den Parasiten hier nicht die Fähigkeit gegeben,

diese Mauer ihres lokalen Aufenthalts zu durchbrechen, so lange der Körper des Wirtes in einer solchen Bindegewebsmauer eine genügende Kraft besitzt. Bleibt demnach der Aufenthalt des Parasiten im Gewebe ein lokaler, und zwar ganz bestimmt begrenzter, so vermag er nicht weiter vorzudringen und weiteren Schaden dem Körper zuzufügen, so dass dann dadurch die Geschwulst einen sogenannten „gutartigen“ Charakter behält, d. h. keine tödlichen oder ganz besonders perniziösen Erscheinungen im Körper verursacht.

Wir haben also einen Faktor kennen gelernt, welcher einen gutartigen Tumor von einem bösartigen unterscheidet, und der einfach darin zum Ausdruck kommt, dass der Tumor d. h. alle parasitären Einzelindividuen in ihm von dem übrigen Gewebe des Wirtes selbst durch eine Bindegewebsmasse oder durch eine umgewandelte ringförmige Zellschicht eingeschlossen und so an einem Vordringen in neue Gewebsarten, bzw. an einer weiteren Schädigung ihres Wirtstieres gehindert und gehemmt sind.

Diese Definition eines „gutartigen“ Tumors erklärt uns nun für viele Tumoren, weshalb sie keinen bösartigen Charakter zur Schau tragen, sie erklärt uns, weshalb manche so ausserordentlich grosse Geschwülste z. B. Lipome, (vgl. auch unter Ernährung der Parasiten im Fettgewebe S. 128 ff.) trotz ihrer Grösse nicht den Tod der mit ihnen behafteten Individuen zur Folge haben, aber sie bleibt uns doch für viele Geschwülste, die trotz des Fehlens eines solchen, aus Bindegewebe bestehenden Walles einen „gutartigen“ Charakter sowohl histologisch als auch auf Grund klinischer Erfahrungen lange bewahren, die Aufklärung schuldig. Und diese Aufklärung gibt uns als zweiter Punkt, der die Tumoren als gutartige und bösartige unterscheidet, die Entwicklung der Parasiten. Um dies an einem Beispiel besonders klar zu machen, will ich ein „gutartiges Adenom“ einem „bösartigen“ gegenüberstellen.

Nehmen wir an, dass in einem zunächst „gutartig“ erscheinenden Tumor (auf Grund klinischer Beobachtungen) einer Brustdrüse sich die Parasiten zu grossen Schläuchen ausgewachsen haben (angeblichen „Drüsenschläuchen“), dass sie aber nicht von allen Seiten

von dem Bindegewebe so schnell umschlossen werden konnten, dass ihre Gesamtzahl eingeschlossen ist.

In einer solchen Geschwulst können die parasitären, schlauchförmigen Organismen an irgend einer Stelle, wo ihnen kein durch Bindegewebsmasse bedingter erheblicher Widerstand entgegensteht, immer weiter in das Gewebe der Brustdrüse vordringen. Nun erscheint ein solches „Adenom“, d. h. eine solche „drüsenartige“ (!) Geschwulst deswegen „gutartig“, weil man die Parasiten in ihnen als „Drüenschläuche“ erklärt und daraufhin geglaubt hat, dass das Gewebe selbst neue „Drüsen“ hervorgerufen hat, so dass diese Adenomgeschwulst einen ähnlichen Bau trägt wie die Brustdrüse (!)

So lange diese Parasitenschläuche (angebliche „Drüenschläuche“) immerfort heranwachsen, haben das Gewebe und die Gewebelemente der Brustdrüse nur das Bestreben, alle diese heranwachsenden und ausgewachsenen Parasitenschläuche zu umgeben, zu umzingeln und an weiterem Wachstum zu verhindern. Mit derselben Schnelligkeit, mit der die Parasiten wachsen, vermag aber das Drüsengewebe oft oder meist gar nicht, seine Elemente zu einem Kampf gegen die Parasiten an allen Stellen auszurüsten. Erst allmählich wächst mit dem Verderben der Parasiten auch die Streitkraft und das Bestreben des Gewebes, dieselben zu vernichten; es tritt dann eine erhebliche Vermehrung seiner Elemente ein, wodurch auch in immer kräftigerer und immer stärkerer Weise die einzelnen parasitären Organismen von ihrem Wirtstiere, speziell den Gewebszellkernen, wie an anderer Stelle ausführlich geschildert, bedroht werden.

Ist nun eine, auf diese Weise entstehende Kampfesart zwischen dem Gewebe und den Parasitenschläuchen derartig fortgeschritten, dass eine sehr grosse Anzahl von Parasiten von den Gewebszellkernen und den Zellen in gleicher Weise, wie auch von einzelnen Bindegewebszügen umgeben ist, so beginnt der Parasit zur Erhaltung seiner Art, neue Keime zu produzieren.

In diesem Moment setzt nun nach meinen Untersuchungen die „Bösartigkeit“ einer solchen Geschwulst ein. Denn nachdem bei weiterem, fortschreitendem Kampf die Gewebszellen und Gewebszellkerne in viele, grossen und riesigen Formen der Parasiten ein-

gedrungen sind, sieht man in dem Präparate meist kleinere Formen der Parasiten, welche teilweise durch Abschnürung (vgl. Entwicklung der Histosporidien), um dem Einschluss durch das Gewebe möglichst zu entgehen, teilweise durch das Heranwachsen der jungen Keime entstanden sind.

Verschwinden daher die grossen Parasitenschläuche bei solchem Kampf gegen das Gewebe des Wirtes und treten an ihre Stelle die durch Abschnürungen und durch Bildung, bzw. Heranwachsen junger Keime entstandenen, kleineren parasitären Organismen, so wechselt das mikroskopische Bild sofort, es verschwindet der sogen. drüsige Bau der Geschwulst; denn es zeigen sich nicht mehr die grossen Parasitenschläuche (angebliche „Drüsen“), es verschwindet daher auch eine auf durchaus unrichtigen Schlüssen beruhende Ähnlichkeit mit derjenigen Gewebsart (Brustdrüse), in welcher die Geschwulst entstanden ist; es tritt ein total anderer Charakter durch die kleineren, sich bildenden Formen der Parasiten in dem Gewebe einer Geschwulst auf, auf diese Weise bildet sich nach den bisherigen histologischen Anschauungen ein „böartiges“ sogenanntes Adenom aus einem „gutartigen“, indem angeblich Drüsen, die gar keine Drüsen, sondern Parasiten sind, durch Abschnürung und nach Entstehung einer neuen Generation in dem ursprünglich angeblich „drüsenartigen“ Bild jetzt ein total unregelmässig gebautes Gewebe darstellen. Dass bei solchen Tumoren in der Pathologie der Geschwülste von einem „homoeotypen“ und von einem „heterotypen“ Gewebe bei der Unterscheidung „gutartiger“ und „böartiger“ Geschwülste die Rede gewesen ist, habe ich schon bei dem Bau der Geschwülste mitgeteilt. Denn man hat bei Adenomen, um dies nochmals hier zu wiederholen, bisher geglaubt, dass sie deswegen dem Mutterboden, auf dem sie angeblich wachsen, gleich sind, weil, wie bei dem angeführten Beispiel der Brustdrüse, die grossen, ausgewachsenen Parasitenschläuche, umgeben von den Gewebszellkernen unrichtig angestellt, ein ähnliches Bild darstellen wie die normalen Drüsen. Verschwinden diese Bilder der grossen Parasitenschläuche und machen sie den kleineren, durch Abschnürung und besonders durch die Bildung einer neuen Generation sich auszeichnenden parasitären Organismen Platz, so haben

wir nicht mehr die Form einer angeblich „drüsenartigen“ Geschwulst, d. h. einer Geschwulst, die nach den bisherigen pathologischen Anschauungen nicht mehr ein dem Mutterboden (Brustdrüse) ähnliches Aussehen besitzt, sondern ein hiervon durchaus verschiedenes und sehr irreguläres.

Denn sobald in einer Geschwulst eine neue Generation der Parasiten zur Erhaltung ihrer Art in dem Kampf gegen das Gewebe und gegen die Gewebelemente (Gewebszellkerne) auftritt, wird in kurzem das gesamte Charakterbild der Geschwulst verändert, da einmal die grossen Parasiten nach Bildung einer jungen Generation zugrunde gehen oder durch verschiedene Abschnürungen kleiner werden und da ferner, als das wesentlichste Moment, das Auftreten einer neuen Generation stets die Weiterentwicklung und Ausbreitung des Parasiten im Wirt zur Folge hat.

In gleicher und analoger Weise findet bei allen gutartigen Binde- substanz- und Epithelgeschwulsten u. a. eine Umänderung des Charakters des histologischen Baues statt, sobald die Histosporidien die ihnen von dem Körper ursprünglich gezogenen Schranke (Bindegewebsmauer, ringförmige Schichten umgewandelter Gewebszellen) überschritten haben, und durch fortgesetztes, schrankenloses Vordringen in gleicher Weise wie durch ihre Entwicklung alle Kräfte des gegen sie kämpfenden Gewebes zur Anspannung bringen.

Nun haben wir vorher gesehen, dass die gutartigen Geschwülste von Bindegewebsmassen u. a. vollständig umgeben sind, und ich habe ausdrücklich betont, dass Adenome z. B., wenn sie sich aus gutartigen zu bösartigen entwickeln, dies dadurch können, dass an dieser oder jener Stelle des Gewebes ihnen sich nicht irgend eine Bindegewebsmauer oder eine ringförmliche Schicht umgewandelter Gewebszellen entgegenstellt.

Um daher überhaupt weiter zu wachsen, vorzudringen und dem Körper steten Schaden zuzufügen, dürfte es eigentlich genügen, dass den Parasiten sich kein Bindegewebswall u. a. entgegengestellt damit sie nach dieser oder jener Seite im Gewebe siegreich das Feld gegen den Wirt behaupten. Es ergibt sich demnach hieraus, dass bereits eine solche Geschwulst als eine bösartige bezeichnet werden kann,

die oder deren Erreger in ihren sämtlichen Einzelindividuen nicht vollständig von dem umgebenden Gewebe durch eine Bindegewebsmasse u. a. abgeschlossen ist. Es ist also gar nicht zum Charakter der „Bösartigkeit“ einer Geschwulst allein erforderlich, dass eine neue Generation auftritt, sondern der Parasit vermag nur durch sein Vordringen in anderes Gewebe, als das ursprünglich befallene, infolge des ihm zukommenden, für den Menschen und das Säugetier so schädlichen Charakters entschieden bereits in dem Sinne zu wirken, den wir als mit „bösartig“ bezeichnen.

Also das erste Moment, dass immer eine Bindegewebsmauer eine Geschwulst abschliessen muss, um derselben einen gutartigen Charakter zu geben und zu erhalten, würde vielleicht zur eigentlichen Definition einer „gutartigen“ Geschwulst genügen, wenn nicht noch ein Umstand hinzukäme, der gerade auf die Bösartigkeit der Geschwülste und auch auf den Grad dieser Bösartigkeit von besonderem Einfluss ist. Denn selbst, wenn unsere Parasiten imstande sind, nach einer Seite des Gewebes hin immer weiter zu wachsen und vorzudringen, so würde doch, nachdem das Gewebe sich auch ohne die Bildung einer Bindegewebsmauer in seinen einzelnen Elementen (Gewebszellkernen, Zellen, Bindegewebsfasern u. a.) zu einem ausgiebigen Kampf gegen jeden der einzelligen Feinde gerüstet hat, vielleicht der Ausgang des Kampfes sich günstig auf die Seite des Wirtstieres d. h. des Menschen und des Säugetieres neigen, indem es hier und da gelingen könnte, sämtliche Parasiten einzeln durch die Gewebelemente (Gewebszellen, Gewebszellkerne z. B.) einzuschliessen und zu zerstören. Also die Geschwulst, die vielleicht durch das immer weitere und unaufhaltsamere Vordringen der Parasiten in anderes Gewebe als eine bösartige zu bezeichnen wäre (da sich ihr ja keine Bindegewebsmasse an dieser oder jener Stelle zum nachdrücklichen Widerstand entgegenstellt), könnte durch den siegreichen Kampf der einzelnen Elemente des Wirtes gegen die einzelnen Parasitenzellen dennoch zu einer gutartigen vielleicht sich entwickeln, d. h. zu einer solchen, in welcher alle Parasiten zwar nicht durch einen Gewebswall, aber jedes einzelne Individuum durch einen Einschluss von seiten der Gewebelemente, (Ge-

webszellkerne u. a.) an ein weiteres Vordringen gehindert werden (besonders möglich in manchen Epithelgeschwülsten), wenn nicht der erwähnte Umstand hinzukommt, den wir als das zweite Moment zur Unterscheidung einer gutartigen und bösartigen Geschwulst kennen gelernt haben, nämlich die Bildung einer neuen Generation in den Histosporidien. Denn durch die Bildung einer neuen Generation ist der Parasit imstande, sich stets in seiner Art zu erhalten, und selbst nach erfolgreichem Kampfe der Gewebszellkerne gegen seine ausgewachsenen Individuen immer wieder von neuem zu wachsen und sich zu vermehren und so immer weiteren Schaden dem Körper zuzufügen.

Dieses zweite Moment ist dann zugleich von weitgehendster Bedeutung für den ferneren Verlauf dieser Krankheit (ihre Bösartigkeit), indem durch die Bildung junger Keime eine Ausbreitung der Geschwulst im Körper an allen möglichen Stellen statthaben kann, was wir als die sogen. „Metastasenbildung“ der Geschwülste bezeichnen. Bei Besprechung dieser Ausbreitungsart der Geschwülste im Körper werden wir noch erfahren, dass nicht nur die Malignität selbst, sondern sogar der Grad derselben von der Produktion junger Keime in den ausgewachsenen Histosporidien mit abhängig ist.

Und so haben wir denn die Grundlagen für die Bestimmung „Gutartigkeit“ und „Bösartigkeit“ einer Geschwulst, die darin bestehen, dass ein vollständiger Abschluss des Tumors von einer Gewebsmasse eingetreten sein muss, oder aber eine Bildung einer neuen Generation noch nicht stattgefunden haben darf, damit der Charakter eines gutartigen Verlaufes dieser Krankheit im Körper des Wirtstieres bewahrt bleibt.

4. Metastasenbildung.

Auch bei dieser Frage, die Bildung von Metastasen betreffend, haben sich die Anschauungen der pathologischen Anatomie — und auch hier nicht mit Unrecht — auf Grund aller übrigen aufgeklärten Krankheitsprozesse dem Gedanken, dass die Geschwülste eine parasitäre Ursache hätten, entgegengestellt. Denn man konnte und

konnte einmal die Metastasenbildung nicht mit der parasitären Theorie in Einklang bringen, und zweitens sich nicht erklären, dass überhaupt ein Teil von Geschwülsten gar keine Metastasen bilden und ein anderer Teil von Geschwülsten wiederum metastatische Tumoren verursachen. Man vermochte nämlich bei der Voraussetzung einer infektiösen Ursache der Tumoren keine verständliche und befriedigende Lösung dafür zu finden, dass die Metastasenbildung der Geschwülste in der Weise geschieht, wie es bisher angenommen ist, und wie es auch teilweise richtig ist, wenn sich auch freilich nach Angabe der Aufklärung der bisherigen Irrtümer des Baues der Tumoren die tatsächlichen Verhältnisse der eigentlichen Metastasenbildung der Geschwülste doch noch in anderer Weise abspielen. Um dies eingehender zu erörtern, ist es notwendig, dass wir uns mit dem in der Pathologie der Geschwülste herrschenden Begriff der Metastase zunächst beschäftigen.

Was verstehen wir unter einer Metastase einer Geschwulst? Die bisherigen Anschauungen der pathologischen Anatomie definierten eine Metastase als eine gleiche Geschwulst, wie sie an irgend einer Stelle des Körpers sich zuerst gebildet hatte, an neuen Gegenden und in neuen Geweben desselben Wirtstieres. Das Wesentliche bei dieser Definition ist, dass die metastatischen Tumoren im allgemeinen nicht aus dem sekundär befallenen Gewebe, in welchem die Geschwulst von neuem entsteht, gebildet werden, sondern dass Zellen auf dem Wege der Gefäßbahn von dem primären Tumor an irgend eine Stelle des Körpers verschleppt werden sollen, welche durch Vermehrung, Wachstum u. a. ohne wesentliche Beteiligung des neu befallenen Gewebes eine zweite und dritte Geschwulst hervorrufen. Auf diese Weise unterscheiden sich die an zweiter und dritter Stelle in demselben Körper entstehenden Geschwulstformen anatomisch zunächst wesentlich von denjenigen Prozessen, wie wir sie bei sonstigen, sekundären Prozessen infektiöser Natur im Körper der Tuberkulose vorfinden, indem hier die, an den noch z. B. bei gesunden Stellen des Körpers hervorgegangenen Tuberkelknötchen von dem neubefallenen Gewebe und nicht etwa von den Zellen des primär entstandenen Tuberkuloseherdes gebildet werden.

Diese Tatsache hat nun, wie schon erwähnt, zu der Auffassung Veranlassung gegeben, dass die malignen Tumoren nicht parasitärer Natur sein könnten; denn wenn — so schlossen eine Anzahl Autoren — der Krebs oder die bösartigen Geschwülste überhaupt eine parasitäre Ursache hätten, so würden sie sich nicht erklären können, weshalb nicht, wie bei der Tuberkulose, stets ganz neue Infektionen durch einen solchen hypothetischen Parasiten im Körper verursacht würden; man sei daher nicht berechtigt, von dem Modus der Infektion der Tuberkulose auf eine Infektion auch der Geschwülste zu schliessen, denn, so riefen solche Autoren aus, „die Tuberkulose und das Karzinom ist doch etwas himmelweit Verschiedenes“. Diese Autoren konnten sich wohl gar nicht vorstellen, dass vom rein anatomischen Standpunkt die Tuberkulose mit einem echten Tumor überhaupt nicht zu vergleichen war, und dass ebensowenig wie die Entstehung der primären Tumoren auch die metastatischen Geschwülste nicht in Analogie mit der Tuberkulose gebracht werden dürften. Ja, es war von vornherein klar, dass, „so himmelweit verschieden“ die Tuberkulose vom Karzinom, so „himmelweit verschieden“ auch die Tuberkelbazillen von eventuell vorhandenen Erregern der Geschwülste (d. h. also von den Histosporidien) sein mussten, und naturgemäss auch sind.

Nun fragt es sich einmal, woher kommt es, dass die gutartigen Geschwülste keine Metastasen hervorrufen, und es fragt sich zweitens, auf welche Weise geschieht überhaupt eine Ausbreitung der bösartigen Geschwülste im Körper?

Wir haben in Erfahrung gebracht, dass die gutartigen Geschwülste dadurch ihre „Gutartigkeit“ dokumentieren, dass ihr gesamtes Gewebe bzw. alle in ihnen enthaltenen parasitären Einzelindividuen von einer Bindegewebsmasse umgeben werden, welche die Geschwulst von dem Nachbargewebe gänzlich ab- und einschliesst, so dass die Parasiten nicht diesen Wall, der ihnen durch das Bindegewebe oder durch eine umgewandelte Zellschicht entgegengestellt wird, durchbrechen können. Ich habe zweitens an anderer Stelle mitgeteilt, dass eine eigentliche neue Gefässbildung in einer Geschwulst nicht statthat. Auf diese Weise ist es überhaupt zunächst nicht gut möglich, dass irgend

welche Parasiten in einer so abgeschlossenen Geschwulst an einen anderen Ort des Körpers verschleppt werden.

Zur Erklärung der Unterscheidung von „gutartigen“ und „bösartigen“ Geschwülsten konnte ich ferner den Satz aufstellen, dass selbst, wenn kein völliger Abschluss des Tumors durch solche Bindegewebsmassen u. a. zutage tritt, dennoch erst dann eine tatsächliche „Bösartigkeit“ der Geschwulst zu bemerken ist, wenn eine neue Generation von den Parasiten zur Erhaltung ihrer Art gebildet wird. Diese beiden Faktoren vereinigen sich gemeinsam, um eine Metastasenbildung der Geschwülste zu veranlassen, d. h. um auch an anderen Stellen ungefähr dieselben Geschwulstformen in demselben Wirtstiere hervorzurufen. Denn wenn einmal durch den Abschluss von seiten der Bindegewebsmassen ein Überschreiten dieser Mauer durch die Parasiten sich nicht vollziehen lässt, und wenn andererseits eine gar nicht stattfindende Gefäßbildung in der Geschwulst selbst auch die Verschleppung irgend welcher Parasiten überhaupt nicht ermöglicht, so kann bei denjenigen Tumoren, bei denen eine solche Bindegewebsmauer nicht alle Einzelindividuen unserer Parasiten, wenn ich so sagen darf, in Schach hält, nur dann eine derartige Verschleppung von Keimen der Histosporidien an anderen Stellen auftreten, wenn eine neue Generation in den ausgewachsenen Parasiten sich gebildet hat.

Denn, nehmen wir einmal an, dass ein solcher Riesenschlauch oder irgendein sonstiger, ausgewachsener, parasitärer Organismus von der Lymph- und Blutbahn aufgenommen wird, um an eine andere Stelle desselben Körpers gebracht zu werden, so würde sich einer solchen Verschleppung der Umstand in den Weg stellen, dass solche Riesenparasitenschläuche oder überhaupt ausgewachsene Histosporidienformen sofort, wenn sie ausserhalb des festen Gewebes sich befinden, zugrunde gehen. Es könnte also niemals, wie ich das schon in früheren Publikationen auseinandergesetzt habe, eine Histosporidienzelle selbständig in lebendem Zustande an irgend einen anderen Ort des Wirtstieres gelangen. Sie müsste vielmehr immer und unter allen Umständen, sobald sie sich abgetrennt vom Gewebe in irgend einer Lymph- oder Blutbahn

befindet, zugrunde gehen. Je grösser die Parasiten, desto schneller tritt bei einer Abtrennung derselben vom Gewebe ihr Zerfall ein. Ja, ihre Existenz ist, wie ich ja schon bei den Bedingungen zur Auffindung der Parasiten auseinandergesetzt habe, und was uns ja die ganze Lebensweise der Parasiten, ihre so vernichtende Tätigkeit und auch den Grund, weshalb man bisher alle diese Rätsel nicht hat lösen können, erklärt, so von dem Gewebe abhängig, dass es mir auch bei meinen vorsichtigsten Untersuchungen bisher niemals gelungen ist, die Parasiten lebend weder ausserhalb des Gewebes der Menschen und Säugetiere noch ausserhalb ihrer zweiten Wirtstiere (Cyklopiden und Daphniden) zu erhalten. Es ist also eine Unmöglichkeit, dass die grossen und ausgewachsenen (Riesen-) Formen selbständig an irgend eine andere Stelle des Körpers durch die Blut- oder Lymphbahn gelangen können. Denn ein Einschluss dieser grossen parasitären Organismen durch das Gewebe bzw. die Gewebselemente der Wirtstiere kann niemals in der Weise stattfinden, dass eine Verschleppung derselben durch die Gefässe inmitten des Gewebes zu erfolgen vermöchte, wie wir das im Gegensatz hierzu bei kleinen jungen parasitären Organismen sogleich kennen lernen werden; eine sogen. „Drüsengeschwulst“ oder eine sogen. „Gefässgeschwulst“ wird daher erst dann Metastasen erzeugen, wenn eine Produktion junger Keime in den Riesenparasiten (angeblichen neugebildeten „Drüsen“ und „Gefässen“) stattgefunden hat. Auf diese Weise erklärt sich, dass zuweilen diejenigen Geschwülste, die infolge des unaufhaltsamen Vorwärtsdringens der Parasiten in der Gestalt grosser, mächtiger Schläuche (besonders der „Adenomen“) bereits einen in klinischen Symptomen sich äussernden, bösartigen Charakter zur Schau tragen, ohne eine Metastasenbildung hervorzurufen. Dergleichen zeigen auch manche Sarkome, in denen die Parasiten infolge des energischen Widerstandes von seiten des Bindegewebes (häufig im Gegensatz zu Karzinomen) möglichst den feindlichen Gewebselementen durch rasches Vorwärtsdringen zu entkommen suchen und dadurch ein sehr schnelles, peripheres Wachstum der Geschwulst verursachen, sehr wenig Neigung zur Metastasenbildung. Denn infolge dieses sehr raschen Vordringens der einzelnen sporo-

zoären Individuen haben dieselben nicht oder nur wenig Veranlassung zur Produktion einer neuen Generation.

Begründen also diese Ausführungen, dass niemals eine Geschwulst, die vollständig abgekapselt im Gewebe des Wirtstieres sich befindet, und innerhalb welcher keine neuen Generationen von dem Parasiten erzeugt sind, eine Metastasenbildung hervorrufen kann, so zeigt sich in ebenso verständlicher und einfacher Weise, dass durch eine solche Geschwulst, deren Erreger nicht durch eine gänzlich sie umgebende Bindegewebsmasse am Vordringen in ein weiteres Gewebe gehindert werden, und in der die Histosporidien nunmehr eine neue Generation erzeugt haben, eine Bildung neuer Geschwulstformen im Körper an anderen Stellen einsetzen kann.

Die Parasiten jeder Geschwulst werden nämlich, wie wir das bei der Besprechung des Kampfes des Gewebes gegen die Histosporidien kennen gelernt haben, von den Gewebselementen auf alle mögliche Weise umzingelt und an ihrem weiterem Vordringen, Wachstum, zerstörender Wirkung u. a. verhindert. Ja, dieser Kampf des Gewebes gegen die Parasiten ist oft ein so heftiger, dass er sich in manchen Fällen vielleicht zum Vorteil und zum Nutzen des Wirtstieres gestalten würde, wenn nicht die Sporozoen imstande wären, durch Bildung junger Formen in ihrer Art sich zu erhalten und so immer von neuem sich zu vermehren, so dass die sie umgebenden Gewebselemente und Gewebszellkerne allmählich erlahmen müssen. Auch vermögen die jungen, sehr kleinen Formen durch die Stärke ihrer Zellmembran dem weiteren Vor- und Eindringen der Gewebszellkerne und Gewebszellen nach Vernichtung des mütterlichen Organismus, in dem sie entstanden sind, einen bedeutenden Widerstand zu leisten.

Wird nun ein solcher kleiner Keim, der immer mehr und mehr von Zellen und Elementen des Gewebes fest umschlossen ist, in diesem von Gewebszellen eingeschlossenen Zustande von einer Gefäßbahn ergriffen und weitergeschleppt, so kann er deswegen lebend nach einer anderen Stelle des Körpers gelangen, weil er ja in diesem Zustande nicht losgelöst von dem eigentlichen Gewebe sich befindet, sondern durch die stete Umschliessung und Umzingelung von Gewebs-

elementen auch auf dem Wege, auf dem er verschleppt wird, in der betreffenden Gefässbahn gewissermassen stets innerhalb des Gewebes des Wirtstieres ist und verbleibt. Was daher bei den grossen Parasitenschläuchen- und formen sich als unmöglich erweist — eine Verschleppung inmitten des Gewebes — tritt bei den kleinsten Keimen sehr schnell ein. Es kann also eine solche Verschleppung einer kleinen, jungen Form durch das Gewebe selbst (d. h. durch einzelne Gewebselemente, Gewebszellen, eine Anzahl Gewebszellkerne u. a.) auf dem Wege der Gefässbahn nach irgend einem anderen Orte da sich einstellen, wo ein Gefäss eine solche kleine Form mit den sie umschliessenden Gewebszellen erfasst hat und weiterträgt. Je mehr Gefässe in einer Geschwulst sich befinden, desto schneller und häufiger können solche Verschleppungen eintreten. Wenn ich sage, „je mehr“ Gefässe in einer Geschwulst sich befinden, so soll das nur bedeuten, je mehr Gefässe sich an der Stelle des Körpers von vornherein befinden, wo die Geschwulst bzw. die Parasiten weiter wachsen; denn eine Gefässneubildung findet ja nicht in einer Geschwulst statt. Aber wir haben verschiedene Stellen am Körper (die Haut, die Chorioidea u. a.), wo von vornherein viel mehr Gefässe vorhanden sind, als in anderen Gewebsarten, so dass beim Weiterwachsen einer solchen Geschwulst, sobald sich erst kleine Formen in den Parasiten gebildet haben, viel häufiger Gelegenheit zur Verschleppung von kleinen Keimen, die von den Gewebeelementen umgeben sind, geboten wird (Melanosarcome) als da, wo nur wenige Gefässe sich befinden.

Hierbei muss noch hervorgehoben werden, dass nicht etwa, wie man bisher angenommen hat, nach dem Zerfall einer Geschwulst erst Metastasen entstehen können, da ein solcher Zerfall meist im Innern einer Geschwulst auftritt, wo gar keine Gefässkommunikation mit den die Geschwulst umgebenden Gefässen statthat. Ja ich neige mich sogar zu der Ansicht zu, dass überhaupt in einem degenerierten Teil des Tumors keine Metastasierung, d. h. keine „Übertragung“ junger Keime nach anderen Stellen eintritt, was uns z. B. die gutartigen „Cystome“ bzw. Cystadenome beweisen.

Ergibt demnach diese Betrachtung, dass nur dann eine Metastasenbildung, d. h. die Entstehung einer zweiten und dritten Geschwulst in demselben Wirtstiere aus dem primären Tumor durch Verschleppung von kleinen Parasiten innerhalb und inmitten von Gewebeelementen entstehen kann, wenn erstens kein völliger Ab-

schluss der primären Geschwulst bzw. der, letztere hervorruhenden Parasiten durch einen Bindegewebswall u. a. von dem umgebenden Gewebe zu konstatieren ist, und wenn zweitens junge, kleine Formen in den ausgewachsenen Parasiten gebildet worden sind, so bedarf es nun noch der Aufklärung, weshalb eine zweite und dritte im Körper entstehende Geschwulst (Metastase) ungefähr einen gleichen und ähnlichen Bau aufweist wie die primäre.

Orth hat gelegentlich eines Vortrages über die „parasitäre Theorie der Krebse“ zwar die Möglichkeit einer parasitären Theorie nur dieser Geschwülste (?) eingeräumt, aber die Ansicht ausgesprochen, dass er nicht verstehe, weshalb aus einem Hautkrebs nicht ein Adenom und umgekehrt entstände, weshalb ein Drüsenkrebs z. B. kein Schleimhautkarzinom als Metastase hervorrufe u. a., wenn die metastatischen Tumoren durch Parasiten hervorgerufen würden. Orth hat hierbei zwei verschiedene Begriffe identifiziert. Denn wenn, wie die bisherigen Anschauungen der Pathologie lehren, und was auch teilweise tatsächlich der Fall ist, die sekundären Geschwülste aus den primären hervorgehen, so ist es ja ganz ausgeschlossen, dass der sekundäre Tumor histologisch wesentlich anders gebaut ist als der primäre; wie sollte daher jemals aus einem Lippenkrebs z. B. ein Adenom entstehen, wenn hauptsächlich die Zellen eines Hautkrebses z. B. auch das Bild einer zweiten Geschwulst im Körper beherrschen? Es musste also diese Ansicht, dass bei einer parasitären Theorie der Geschwülste der Parasit auf dem Wege der Metastasenbildung alle möglichen, verschiedenen Geschwulstformen hervorrufen soll, an sich vollständig den bisherigen Beobachtungen, dass die Metastasen gleich oder ähnlich den primären Geschwülsten sind, auch ganz ohne die Aufklärungen, die ich gebracht habe, als widersprechend erscheinen. Und doch glaubt auch Orth, dass im grossen und ganzen die Zellen des primären Tumors zur weiteren Geschwulstbildung mit beitragen und so auch wesentlich das histologische Bild der metastatischen Geschwülste beeinflussen, so dass dieser Autor entweder die parasitäre Theorie vollständig abstreiten musste, oder eben keine unmöglichen Forderungen aufstellen durfte, die geradezu strikt dem entgegenlaufen, was die bisherigen Anschauungen lehren! Hinzukommt, dass

Orth noch in derselben Publikation bei dem Einräumen einer parasitären Theorie für die primären Geschwülste dieselbe für die Entstehung der Metastasen nicht verantwortlich machen zu müssen glaubte (!)

Nach dem, was ich über die Parasiten und ihre Entwicklung gesagt habe, bedarf es wohl kaum noch einer besonderen Auseinandersetzung, weshalb die sekundären Geschwülste in demselben Wirtstiere eine ähnliche Form haben wie die primären; denn die Verschleppung der von den Gewebeelementen des primären Tumors umgebenen, jungen kleinen Histosporidien an eine andere Stelle des Körpers bewirkt hier naturgemäss die Fortsetzung des Kampfes von seiten des Wirtstieres gegen den Parasiten; und zwar werden sich natürlich diejenigen Zellen, welche den Parasiten bereits bekämpft haben, und dadurch eine gewisse besondere Fähigkeit besitzen, die Fortsetzung des Kampfes weiter aufzunehmen (durch erheblichere Vermehrung der Kerne u. a.), von neuem zu vermehren und immer wieder die sich gleichfalls vergrössernden und vermehrenden Parasiten zu umgeben, einzuschliessen und zu umzingeln versuchen. Nicht oft wird der Parasit in der sekundären, sich so bildenden Geschwulst diejenige Grösse erreichen, welche wir als ganz besonders grosse Schlauchformen u. a. kennen gelernt haben. Denn jetzt wird der Körper des Wirtes bestrebt sein, von vornherein diesem erheblichen Herauswachsen an anderen Stellen noch Einhalt zu tun.

Wir haben nun vorher bei dem Bau der Geschwülste erfahren, in welcher erheblicher Weise sich die Tumorzellen in dem Kampf gegen die Parasiten von den normalen Zellen differenzieren, und dass diese Veränderung besonders in der Fähigkeit einer aussergewöhnlichen Vermehrung sich dokumentiert. Diese Vermehrungsmöglichkeit der Geschwulstzellen und ihrer Kerne haftet auch noch den im Körper verschleppten Zellen an. Und so begreifen wir, weshalb gerade die Zellen des primären Tumors wiederum bei der weiteren Entwicklung der kleineren sporozoären Organismen an einer neuen Stelle sich hauptsächlich an dem fortgesetzten Kampf beteiligen, da sie ja durch diese bereits erhaltene Veränderung auch viel wirksamer zu einem weiteren Kampfe ausgerüstet sind, als die normalen Zellen desjenigen

Gewebes, welches sekundär oder tertiär von diesen Parasiten befallen ist. Wie bei der primären Geschwulst wird auch hier bei den metastatischen Tumoren durch Heranwachsen und Vergrößerung der Parasiten, zumal wo letztere für „Drüsen“ und „Gefäße“ irrtümlich gehalten sind, die Erscheinung des Herauswachsens des Tumors aus sich selbst hervorgerufen; indessen sieht das Neubefallene Gewebe nicht untätig diesem Kampfe zu. Es wird nämlich einmal bei solchen, an zweiter Stelle des Körpers entstehenden Geschwülsten oft noch von seiten des Neubefallenen Gewebes ein Leukocytenwall (bei Metastasen der Lymphdrüse z. B.) gebildet, der dem Vordringen der gesamten Parasiten, d. h. also der neu entstehenden Geschwulst sich entgegenzustellen noch bemüht ist; ferner wird auch fast stets das Neubefallene Gewebe gleichfalls bestrebt sein, die Parasiten mit zu bekämpfen.

Die Beteiligung des Kampfes des, in demselben Wirtstiere auf metastatischen Wege neu befallenen Gewebes kommt dadurch hauptsächlich zum Ausdruck, dass dasselbe auch Gewebszellkerne gegen die vordringenden Parasiten entgegensendet. Freilich fallen dieselben nicht so ins Auge, wie die nach erheblicher Vermehrung den parasitären Organismus bereits umgebenden Gewebs-elemente, die ursprünglich dem primären Tumor angehörten, so dass das Bild der ersteren gegen den Angriff der letzteren mehr zurücktritt. Aber geführt wird der Kampf auch stets von dem an zweiter Stelle befallenen Gewebe, was starke Vergrößerungen evident beweisen. Also ein vollständig gleicher Bau wie bei dem primären Bau wird im allgemeinen nicht bei den sekundären Geschwülsten zu erwarten sein. Ungefähr wird jedoch das Entstehen der Metastasen, da es ja auch stets dieselbe Art der Gattung *Histosporidium* ist, welche von einer primären in eine sekundäre Stelle des gleichen Körpers gelangt, und da sie sich in einer ungefähr gleichen Entwicklung auch an der neuen Stelle bewegen wird, während ein Angriff sowohl durch die mit dem Parasiten mitverschleppten Zellen weitergeführt, als auch in ähnlicher Weise von dem neu infizierten Gewebe aufgenommen ist, sich in gleichen oder ähnlichen Vorgängen abspielen, wie bei dem zuerst befallenen Gewebe; d. h. die Metastasen werden ungefähr

einen gleichen oder ähnlichen histologischen Bau besitzen, wie der primäre Tumor.

5. Das Wachstum der Geschwülste.

Während man früher glaubte, dass die Geschwülste dadurch wachsen, dass die, der einsetzenden Geschwulstneubildung benachbarten Gewebelemente sich gleichfalls zu Geschwulstmassen umformen, wurde man nach den Untersuchungen Ribberts, Bormanns, Petersens u. a. darauf aufmerksam gemacht, dass die Geschwulst aus sich herauswächst, d. h., dass immer nur die, ursprünglich eine Geschwulst ausmachenden Gewebelemente und Gewebszellen von neuem ein weiteres Wachstum der Geschwulst bewirken, ohne dass das umgebende Gewebe in dieses Wachstum und in diese Bildung weiterer Geschwulstmassen mit hineingezogen wird. Diese letzteren Ansichten sind vielfach angegriffen, haben jedoch besonders durch weitere Untersuchungen von Bormann und Petersen vor anderen Behauptungen über das Wachstum der Geschwülste den Sieg davontragen.

Dass diese Theorie an sich von dem bisherigen Standpunkte der histologischen Pathologie der Geschwülste im allgemeinen richtig ist habe ich bereits in meiner ersten Abhandlung in einer ausführlichen Betrachtung zugegeben. Ja, ich habe sogar in dieser Betrachtung ausgeführt, dass auch dadurch diese Ansichten der genannten Autoren eine wesentliche Stütze erhalten, dass wir ja annehmen, dass die sekundären Tumoren gleichfalls durch ein Weiterwachsen der von dem primären Tumor verschleppten Zellen entstehen, d. h. also, dass ein sekundärer Tumor eigentlich hiernach nichts weiter ist, als ein Weiterwachsen der Geschwulst aus sich selbst heraus auch nach der Abtrennung ihrer einzelnen Bestandteile.

Zur Erklärung des tatsächlichen Wachstums von Geschwülsten, wie der Art ihres Wachstums kommen zwei Punkte in Frage. Es fragt sich nämlich einmal, wie wächst eine Geschwulst? und es muss zweitens die Aufklärung dafür gegeben werden, wodurch eine Geschwulst wächst.

Die erste Frage, wie eine Geschwulst wächst, gliedert sich,

wenn ich das Wort gebrauchen darf, in zwei Unterfragen. Man muss nämlich zunächst in Erwägung ziehen, ob eine Geschwulst immer und unter allen Umständen aus sich herauswächst und es kommt ferner bei der Feststellung eines Wachstums der Geschwülste durch die Zunahme ihrer eigenen Elemente das Moment in Betracht, ob ein Wachstum der Geschwulst von der Peripherie aus oder von dem Zentrum aus geschieht. Auch für die Aufklärung dieser beiden Punkte müssen, wie im vorigen Kapitel, die gutartigen Geschwülste von den bösartigen Geschwülsten geschieden werden.

Da jetzt feststeht, dass eine gutartige Geschwulst nur eine solche ist, die durch eine Bindegewebsmasse oder eine ringförmige (umgewandelte) Zellschicht von dem übrigen Gewebe des Wirtstieres abgeschlossen und dadurch auf eine bestimmte lokale Entwicklung beschränkt ist, so kann, wie gross auch immer gutartige Geschwülste werden, ein Wachstum eines solchen, festumschlossenen und begrenzten Tumors hauptsächlich nur durch Zunahme und Vergrösserung der eigentlichen Gewebelemente bzw. Geschwulstelemente stattfinden. Eine in diesem Sinne (auf Grund der vorigen Erklärung) gutartige Geschwulst wächst daher nur durch Vermehrung der die Geschwulst ausmachenden Elemente, d. h. sie vergrössert sich einmal naturgemäss durch das Wachstum der Parasiten selbst, andererseits aber nur durch die das einmal entstandene Geschwulstgewebe mit ausmachenden Gewebelemente ohne besondere Beteiligung des Nachbargewebes.

In einer nicht vollkommenen Übereinstimmung mit diesem Wachstum der gutartigen Geschwülste steht das Wachstum der bösartigen Geschwülste. Denn „bösartige“ Geschwülste sind ja solche Geschwülste, in denen die Parasiten unaufhörlich ohne eine bestimmte Schranke im Gewebe vordringen.

Wenn wir uns nunmehr vergegenwärtigen, was ich über das Wachstum der Parasiten und über die Vorgänge bei ihrer Entwicklung gesagt habe, ganz besonders noch über ihr Vermögen, ihre einzelnen Teile abzuschneiden und dann die abgeschnürten kernhaltigen Teile zu selbständigen parasitären Organismen von neuem zu gestalten und letztere wiederum nach dieser oder jener im Gewebe freien Seite hin auszuwachsen, so ergibt sich das Wachstum der bös-

artigen Geschwülste in so überraschend einfacher Weise, dass es kaum noch vieler Worte zur weiteren Erklärung derselben bedarf; und es ist von besonderem Interesse, zu sehen, dass die Aufklärung über das Wachstum der Geschwülste auf Grund der parasitären Ursache der Tumoren sich gerade nach Richtigstellung der irrthümlichen Anschauungen über den Bau aller echten Geschwülste eigentlich im grossen und ganzen von dem, was die vorher erwähnten Forschungen über das Wachstum der Tumoren an sich erbracht haben, nicht erheblich abweicht. Denn, wenn ein Parasit wächst, so wächst er natürlich nur aus sich heraus; seine Zunahme und sein Vorwärtsdringen ist nur möglich durch ein weiteres Auswachsen und Heranwachsen seiner Formen, was sich besonders anschaulich in dem Auswachsen von Schlauchformen darbietet. Immer werden die Parasiten durch die Grössenzunahme ihres Zelleibes und durch das Vorwärtstreiben ihres Inhaltes bei diesem Wachstum der Parasiten die Grössenzunahme des Tumors selbst hervorrufen, d. h. immer wieder aus sich selbst heraus, da sie sich ja in dem Tumor befinden, das eigentliche Wachstum der Geschwulst verursachen.

Hierbei werden nun die einmal im Kampf befindlichen Gewebelemente (Gewebszellen, Gewebszellkerne u. a.), die infolge der vorher beschriebenen Differenzierung bereits eine erheblichere Kraft zur Fortsetzung des Kampfes besitzen, als das normale, noch nicht in Kampfestätigkeit gegen die Parasiten befindliche Gewebe, stets den vordringenden und anwachsenden Parasiten verfolgen, und immer wieder von neuem zu umzingeln suchen. Auf diese Weise bietet das histologische Bild an vielen Stellen eines solchen Tumors vollständig den Eindruck aus sich herauswachsender Geschwülste dar. Da, wo eine derartige Umzingelung eines Parasiten von den unermüdlich ihn verfolgenden und nachstürmenden Gewebszellkernen oder Gewebszellen selbst stattgefunden hat, vermag derselbe ja durch Abschnürung eines kernhaltigen Zelltheiles wieder neue parasitäre Zellen zu bilden, so dass letztere auch von neuem wachsen und vordringen und von neuem ein Nachstürmen oder eine Vermehrung der sie umgebenden Gewebszellkerne veranlassen. Es bleibt also auch hierbei der Charakter der aus sich herauswachsenden Geschwulst bewahrt, schon

weil die Parasiten, die gewissermassen auch das Bild des Wachstums der ganzen Geschwulst beherrschen, in jedem Falle durch ein Wachsen ihres Zelleibes vordringen. Freilich wird das Nachbargewebe, bzw. dasjenige Gewebe, in welches die Parasiten eindringen, immer noch bei bösartigen Geschwülsten an diesem Kampf beteiligt sein, indem auch dieses Gewebe sich möglichst bemüht, dem Kampf derjenigen Gewebselemente, welche bereits den Widerstand gegen alle Parasiten und deren Zerstörung ursprünglich aufgenommen haben und immer weiter fortsetzen, noch möglichst zur Hilfe zu kommen (vgl. vorher Metastasenbildung). Da ja aber eine Vermehrung der Gewebszellkerne z. B., welche einen solchen grossen Parasitenschlauch angreifen, im allgemeinen von den, die Parasiten bereits einmal umgebenden Gewebszellkernen vorgenommen wird, so sieht es unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung so aus, als wenn das Nachbargewebe im allgemeinen am Kampfe unbeteiligt bleibt. Bei genauerer Untersuchung, d. h. bei stärkerer Vergrösserung zeigt sich jedoch, dass das Nachbargewebe der einmal bestehenden Geschwulst auch bestrebt ist, an dem Kampfe mit teilzunehmen, indem es dem weiteren Vordringen der Parasiten besonders Gewebszellkerne zum Angriff entgegensendet, was freilich bei mittelstarker Vergrösserung gegenüber den anderen Vorgängen, die beim Kampfe des bereits einmal befallenen Gewebes stattfinden, so wenig in den Vordergrund tritt, dass diese Vorgänge sich entweder als unwesentlich markieren oder gar leicht zu übersehen sind.

Im allgemeinen vermögen nun die Parasiten, falls ihnen nicht von vornherein die bestimmte Schranke allseitig gezogen ist (in gutartigen Geschwülste) fast in alle Gewebe hineinzuwachsen, so dass eine eigentliche Schranke für sie im Wirtstiere daher kaum besteht. Freilich werden sie sich auf dem Wege ihrer Zerstörung bemühen, eher in schwächeres Gewebe, als in kräftigeres vorzudringen, und zu dem „Aussaugen“ des Gewebes infolge ihrer Ernährung mehr die einmal infizierte Gewebsart möglichst auszunutzen, als ein gänzlich neues, da ihnen ja in einer noch kräftigen und ganz gesunden Gewebsart ein stärkerer Widerstand entgegengestellt wird. Aber sie werden dennoch niemals auf diesem Wege ihres verderben-

bringenden Vorwärtsschreitens vor irgend einer Schranke Halt machen.

Kommen wir also zu der Schlussfolgerung, dass die gutartigen Geschwülste stets durch Vermehrung ihrer eigenen Elemente wachsen d. h., dass sie durch die Vergrößerung, das Wachstum und die Entwicklung der Parasiten selbst und durch die, eine neu einsetzende Geschwulst mit ausmachenden Gewebselemente (Gewebszellen u. a.) ohne Beteiligung des umgebenden Gewebes an Ausdehnung zunehmen, so ergibt sich für die bösartigen Geschwülste, dass zwar auch hier das Wesentliche und mit den gutartigen Geschwülsten Übereinstimmende des Wachstums der Tumoren in einer Vergrößerung und in dem Wachstum der Parasiten selbst beruht, die in dem Geschwulstgewebe befindlich, stets und nur durch ihre Entwicklung eine Grössenzunahme dieser einmal entstandenen Geschwulst aus sich heraus verursachen; ja wir können auch bei diesen, für den menschlichen Körper tödlichen Krankheitsprozessen beobachten, dass das infizierte Gewebe, das ursprünglich den Kampf mit den Parasiten geführt hat, hauptsächlich auch zu dem weiteren Wachstum der Geschwülste beiträgt (auf Grund ihrer, zu diesem Kampfe besonders vom Körper noch ausgerüsteten Eigenschaften); aber wir müssen andererseits bei genauer histologischer Untersuchung erkennen, dass das, die bösartige Geschwulst umgebende Gewebe, in welches die Parasiten vordringen, nicht untätig diesem Kampfe zuschaut, sondern sich stets bemüht, seinen gefährlichen Feinden gleichfalls entgegenzutreten, besonders durch die Gewebszellkerne, so dass bei einer bösartigen Geschwulst das dem Tumor benachbarte Gewebe sich auch am Kampfe beteiligt, d. h. stets mit zum Wachstum der Geschwulst, wenn häufig auch nicht in einem erheblichem Masse, beiträgt.

Was nun die Frage betrifft, ob das Wachstum der Geschwülste ein zentrales oder ein peripheres ist, so muss auch hier wieder eine geringe Unterscheidung zwischen einer gutartigen und einer bösartigen Geschwulst gemacht werden. Denn eine gutartige Geschwulst kann wohl zuweilen auch dadurch an Umfang zunehmen, dass die mehr nach dem Innern der Geschwulst zu liegenden Histosporidienformen noch wachsen, soweit der Kampf der Gewebselemente sie

nicht vernichtet hat. Eine bösartige Geschwulst wächst aber stets durch die Volumzunahme bzw. das schlauchförmige u. a. Wachstum der an der Peripherie des Tumors befindlichen Parasiten; denn wir wissen ja, dass die Parasiten immer weiter in den Körper des Wirtstieres — ein Charakteristikum der bösartigen Geschwülste — vordringen, was ja nur von der Peripherie aus geschehen kann. Freilich braucht das Wachstum der bösartigen Geschwülste nicht ein rein peripheres zu sein, d. h. nur von den an der Peripherie befindlichen Parasiten auszugehen. So haben wir noch bei dem Wachstum der bösartigen Geschwülste geringe Unterschiede bei den einzelnen Tumoren. Denn das Wachstum bestimmter Sarkome (Spindelzellensarkom) ist nur ein rein peripheres, während an der Grössenzunahme vieler Karzinome u. a. auch ausser dieses peripheren Wachstums noch die Volumzunahme und die Entwicklung derjenigen Parasiten, welche nicht direkt an der Peripherie liegen (infolge des weichen Gewebes) mit beteiligt sein kann.

Was nun das periphere Wachstum der Geschwülste speziell betrifft, so ist von ganz besonderer Bedeutung für die Art desselben, worauf ich schon wiederholt hingewiesen habe, die Fähigkeit der Parasiten, ihre Zelleiber abzuschneiden und den bzw. die kernhaltigen abgeschnürten Teile zu neuen Organismen zu gestalten und sie nach dieser oder jener Richtung hin im Gewebe auszuwachsen. Während oder nach einer solchen Abschnürung bleiben oft noch die Fortsätze der abgeschnürten Parasiten (vgl. Entwicklung der Parasiten) mit den ursprünglichen sporozoären Zelleibern in Verbindung, so dass derartig interessante Formen entstehen, wie sie Fig. 10 der Tafel XXI—XXII darstellt. Man sieht hier besonders deutlich diese Abschnürungen der in der peripheren Geschwulst liegenden Parasiten und das stete Auswachsen der abgeschnürten Zellteile, unter gleichzeitiger Vermehrung des im Kampfe gegen sie befindlichen Gewebes (Geschwulst), d. h. also das periphere Wachstum des Tumors veranschaulicht.

Eine schematische Darstellung des peripheren Wachstums der Geschwülste, ob dasselbe ein „expansives“ (geschlossen wachsendes Tumorgewebe) oder ein „infiltrierendes“ (in kleinen oder grösseren

Zügen in das Gewebe eindringend) ob dasselbe ein „aufsteigender“ oder ein „horizontales“ ist, ob „unizentrisch“ ob „multizentrisch“ (Petersen¹⁾), dürfte wohl für das Wachstum der Geschwülste ganz gleichgültig sein, da ja nach Aufklärung der tatsächlichen Verhältnisse des Baues der Tumoren ohne weiteres ersichtlich ist, dass die verschiedene Entwicklung und das Wachstum der Parasiten im Verein mit ihrer Abhängigkeit von dem gegen sie kämpfenden Gewebe das Wachstum jeder einzigen Geschwulst bedingt.

Es bedarf wohl kaum noch irgend eines weiteren Zusatzes über das Wachstum der Geschwülste, da wir ja nunmehr wissen, dass die angeblich in einer Geschwulst sich vermehrenden Drüsen und die angeblich in einer Geschwulst sich neubildenden Gefässe weder wirkliche Drüsen noch Gefässe sind, sondern immer nur grössere oder kleinere Parasitenformen, die im Kampfe gegen das Gewebe von Gewebeelementen, besonders Gewebszellkernen stetig umgeben, in irrthümlicher Auffassung (wie ich ausführlich beschrieben habe), bei einer unrichtigen Darstellung als „Drüsen“ und „Gefässe“ aufgefasst worden sind. Alle solche wachsenden „Drüsen“ und „Gefässe“, die ja infolge ihres eigenen Wachstums das scheinbare Wachstum der Geschwulst aus sich heraus bewirken, stellen unsere Histosporidien vor, und wird also durch das Wachstum der Parasiten selbst auch stets das weitere Wachstum der Geschwulst verursacht. Wir brauchen uns daher vielfach einerseits an Stelle der bisherigen, angeblich neugebildeten „Drüsen“ und „Gefässe“ bei der Beurteilung des Wachstums der Geschwülste nur unsere Parasiten vorzustellen, und uns andererseits die gesamte Entwicklung der Parasiten zu vergegenwärtigen und wir werden dann nach dem, was ich an anderer Stelle über die Entwicklung, das Wachstum und die Abschnürung dieser Parasiten gesagt habe, und nach dem, was wir in jeder einzigen, noch so verschiedenartigen Geschwulst immer wieder

1) Petersen hat durch alle möglichen schematischen Regeln wohl die „neuesten Gesetze“ (!) für das Wachstum der Geschwülste aufstellen wollen. Von den tatsächlichen Vorgängen beim Wachstum der Geschwülste, das ja einzig und allein auf die parasitäre Ursache zurückzuführen ist, hat jedoch dieser Autor ebensowenig Kenntnis gehabt, wie seine Vorgänger. Seine Ansichten zerfallen daher auf Grund dieser Mitteilungen in sich.

beobachten können, in jedem einzigen Falle ein absolut klares und verständliches Bild für das Wachstum jeder einzigen Geschwulst gewinnen.

Auch über das Wachstum der Geschwülste, soweit es ihre Ausbreitung im Körper (Metastasierung) betrifft, braucht wohl an dieser Stelle ebensowenig noch etwas hinzugefügt werden (vgl. Metastasenbildung), wie über das Wachstum der Metastasen selbst, da dasselbe ein vollständig analoges ist, wie in den primären Tumoren.

6. Die verschiedenen Geschwulstformen.

Wenn wir die vorher gegebene, allgemeine Definition über das eigentliche Wesen und den Bau der Geschwülste auf jede einzige, entstehende und wachsende Geschwulst anwenden, so werden wir eigentlich über die Entstehung, den Bau und das Wachstum jeder einzelnen Geschwulst zugleich aufgeklärt. Denn die Hauptdifferenzen und die verschiedenen Formen der Parasiten selbst, sowie ihre gesamte Entwicklung (zwei Haupttypen u. a.) geben uns wohl für die weiteren Rätsel der Verschiedenartigkeit der Geschwülste unter sich auch zugleich eine ausreichende Lösung. Aber dennoch bleiben noch einige Momente übrig, die bei der Betrachtung der einzelnen Geschwulstformen in bezug auf die Verschiedenartigkeit ihres Baues, Wachstums, ihrer differenten Wirkung auf den Wirt u. a. der Aufklärung bedürfen.

Betrachten wir zwei Tumoren, die an derselben Stelle im Wirtstiere entstanden sind, und welche dieselben äusseren Erscheinungen und Wirkungen auf den Wirt zur Schau tragen, unter stärkeren Vergrösserungen des Mikroskops, so werden wir in den häufigsten Fällen finden, dass sie, genau genommen, immer noch alle möglichen histologischen Varietäten bieten. Ich will mit dieser Bemerkung vor allem sagen, dass es in dem umfassenden Gebiete der Geschwülste kaum zwei Formen gibt, die ganz genau gleich und ganz genau nach einem aufgestellten Schema aussehen. Beruht dieser letztere Umstand auf die stetig in der Entwicklung wechselnden Formen der Parasiten (Grössenunterschiede, Gestaltsveränderungen

u. a.), so lassen sich doch wiederum eine ganze Anzahl Geschwülste zusammenfassen, welche einen, in sich ungefähr übereinstimmenden oder ähnlichen Bau und Charakter aufweisen.

Dürfte es also nach diesen Worten eine Unmöglichkeit sein, ein genaues Bild für jede einzige Geschwulst zu entwerfen, und dürfte daher auch jeder derartige Versuch als ein durchaus zweckloser erscheinen, da es für den exaktesten Forscher ganz gleichgültig ist, ob der Parasit in dieser Geschwulst an dieser Stelle und in jener Geschwulst an jener Stelle zu diesen oder jenen dargestellten und beschriebenen verschiedenen Formen sich entwickelt, so sollen doch andererseits diejenigen Gruppen der Geschwülste, die unter sich abgeschlossene und charakteristische Unterschiede aufweisen, auch in bezug auf die charakteristischen Merkmale noch kurz hier besprochen werden.

Man hat bisher zwei grosse Gruppen von Geschwülsten unterschieden und erst in neuester Zeit noch eine dritte grössere Gruppe diesen beiden ersten Gruppen hinzugefügt. Die Geschwülste des Binde substanzgewebes und die Tumoren des Epithelgewebes waren es, welche man seit langer Zeit streng in der Pathologie gesondert hat. Die in neuerer Zeit als dritte selbständig von den Geschwülsten des Epithelgewebes und des Binde substanzgewebes geschiedenen Tumoren sind unter dem Namen der Endothelgeschwülste mehr und mehr bekannt geworden. Alle sonstigen Tumoren hat man bald zu den Geschwülsten des Binde substanzgewebes, bald zu denen des Epithelgewebes, bald zu beiden Arten gehörig gerechnet, ja, nach Aufstellung der sogenannten Endothelgeschwülste teilweise den letzteren zugewiesen. So wurden „Nebennieren“ und „Choriongeschwülste“ meist noch der Gruppe der epithelialen Tumoren zugefügt. Die sogenannten „Mischgeschwülste“, sowohl diejenigen der einzelnen Organe (Niere, cervix uteri u. a.) im Körper als auch diejenigen der Geschlechtsdrüsen (teratoide Geschwülste), hat man bald hier, bald da unterbringen wollen, schliesslich aber noch als vierte selbständige Gruppe betrachtet. Auch die Cystengeschwülste, die man gleichfalls nicht gut zu den vorigen Gruppen verweisen konnte, wurden dann in neuester Zeit diesen Mischgeschwülsten noch zugeteilt (Borst).

Man hat aber auch noch in verschiedener Weise die einzelnen Geschwulstgruppen zusammenziehen und wieder andere trennen wollen. So hat man die sogenannten Endothelgeschwülste noch zu den Bindesubstanzgeschwülsten rechnen wollen; ferner hat man unter den Epithelialgeschwülsten die Karzinome von den Adenomen, Papillomen und Cystadenomen geschieden u. a. Ich werde noch kurz hierauf bei der noch zu besprechenden Einteilung der Geschwülste zurückkommen. Hier sollen nur die Hauptcharakteristika der einzelnen Geschwulstgruppen hervorgehoben und einige auffällige Tumorformen erörtert werden.

Es wäre ein ebenso undankbares wie überflüssiges Unternehmen, wollte ich alle die Irrtümer aufklären, die bei der Aufstellung dieser Geschwulstgruppen wie bei der Beschreibung und Darstellung der einzelnen Tumoren so zahlreich begangen sind; denn alle diese zahlreichen Irrtümer, welche die merkwürdigsten Interpretationen für die einzelnen Geschwülste gezeitigt haben, und deren ausführliche, komplizierte und geradezu phantastische Beschreibungen man immer wieder angesichts der tatsächlichen Verhältnisse garnicht begreifen kann, ergeben sich von selbst hauptsächlich durch die beiden vorher richtiggestellten Fakten, dass nämlich in einem echten Tumor weder eine Drüse noch ein Gefäß neugebildet wird, und dass alle, angeblich in Geschwülsten neu sich bildenden Drüsen oder Gefässe nichts als die Histosporidien, die Erreger der Geschwülste, in ihren beiden von mir so bezeichneten Haupttypen darstellen.

Im allgemeinen wird nun bekanntlich der Kampf von demjenigen Gewebe geführt, in welches der Sporozoit eingedrungen ist. Jedoch trifft dies gewöhnlich nur bei gutartigen Geschwülsten zu. In denjenigen Wirten, in denen die Parasiten mehrere Gewebsarten bzw. ganze Organe befallen, reicht natürlich auch der Widerstand und die Kraft einer einzigen Gewebsart zur Verteidigung nicht aus. Wir verstehen daher, dass wir in einzelnen Organen mehrere Gewebe sich an dem Kampf gegen die Parasiten beteiligen sehen, d. h. mehrere Gewebsarten in der Geschwulst (Mischgeschwülste) finden. (Auf die Cystengeschwülste komme ich noch zurück.)

Nun muss die Entstehung, der Bau, das Wachstum u. a. jeder einzigen Geschwulst, wie ich ausführlich auseinandergesetzt habe, in erster Linie auf die Parasiten zurückgeführt werden, da sie überhaupt den Tumor verursachen und hervorrufen. Aber da das Wesen dieses in Erscheinung tretenden Krankheitsprozesses ein eigentlicher Kampf zwischen infiziertem Gewebe und Parasiten ist, so ist naturgemäss an der Entstehung, dem Bau und dem Wachstum der Geschwulst der Körper des Wirtstieres selbst beteiligt. Diese Beteiligung des um seine Existenz kämpfenden Gewebes an dem Bau der Geschwulst kann eine sehr erhebliche sein (in gutartigen Geschwülsten), und zwar ist sie meist um so grösser, je gutartiger der Tumor selbst sich erweist; denn je mehr es den geschlossen kämpfenden Gewebszellen gelingt, die einzelnen Parasiten einzuschliessen, desto geringeren Schaden können letztere anrichten. Dadurch tritt dann unter dem Mikroskop das Bild des Gewebes gegenüber den Parasiten so erheblich in den Vordergrund, wie wir es z. B. bei den Fettgeschwülsten u. a. trotz der Grösse derselben beobachten können. Die Beteiligung des oder der Körpergewebe an dem Bau der Geschwülste ist aber geringer bei bösartigen Geschwülsten und auch hier zeigt sich vielfach der Grad der Bösartigkeit in Übereinstimmung mit dem Grade der Beteiligung des Gewebes an dem Bau der Geschwulst. Denn je mehr Parasiten auch in bösartigen Geschwülsten von den Gewebeelementen noch eingeschlossen werden, desto weniger gefährlich erweist sich der Tumor.

Es ist also ohne weiteres ersichtlich, dass an dem Bau der gutartigen Geschwülste mehr die Gewebe des Körpers, als die Parasiten selbst beteiligt sind — im Gegensatz zu den bösartigen, in dem die Parasiten in ihrer verschiedenen Entwicklung mehr oder minder das histologische Bild des Tumors beherrschen. Vergewärtigen wir uns hierzu, dass die jedesmal befallene Gewebsart zunächst allein den Kampf mit den Parasiten aufnimmt, und, solange der Parasit sich innerhalb der von den Gewebeelementen ihm gezogenen Grenzen hält (gutartige Geschwülste), auch allein durchführt, und erinnern wir uns, dass selbst ein schrankenloses Vor-

dringen der Parasiten die bereits durch einen solchen Kampf veränderten Gewebszellen (Tumorzellen), welche mit besonderen Fähigkeiten zur Weiterführung dieses Kampfes von seiten des Körpers ausgerüstet sind, ohne besonders auffallende Hilfe und ohne erhebliche Beteiligung des Nachbargewebes allein stetig zu hindern suchen, so verstehen wir zunächst wohl ohne weiteres, weshalb wir in „gutartigen“ Geschwülsten vorzugsweise das Bild des normalen Gewebes antreffen, und weshalb wir in vielen bösartigen Geschwülsten hauptsächlich infizierte Gewebe, freilich in sehr unregelmässiger Weise, an dem Bau und an dem Wachstum der Geschwulst selbst sich beteiligen sehen; denn in den gutartigen Geschwülsten wird der Parasit stets geschlossen von den Gewebszellen umgeben, während in bösartigen Geschwülsten alle Hilfsmittel von seiten des Körpers gegen diese Feinde mobil gemacht sind. (Vgl. vorher: Bau der Geschwülste).

Wo das Epithelgewebe infiziert ist, wird sich nun das Epithelgewebe an den Kampf beteiligen, wo das Bindegewebe infiziert ist, wird das Bindegewebe die Verteidigung des Wirtes gegen diese gefährlichen Feinde aufnehmen, und zwar naturgemäss stets diejenigen Gewebsarten, welche die Sporen befallen haben. (Vgl. Bau der Geschwülste).

Wir müssen also unter jeder epithelialen Geschwulst auf Grund der vorliegenden Mitteilungen und Aufklärungen über die Ursache, das eigentliche Wesen und den Bau der Geschwülste eine Geschwulst verstehen, die dadurch entstanden ist, dass in eine epitheliale Gewebsart die Histosporidien eingedrungen sind, und dass durch ihre Vermehrung, Wachstum und Entwicklung der Kampf des infizierten Gewebes hervorgerufen wird, der immer nach Massgabe der Kräfte des Wirtes gegen sie geführt wird. Sind diese Kräfte derartig, dass es dem Wirt gelingt, alle Einzelindividuen, sei es durch Bindegewebsmassen, sei es durch sich umwandelnde Gewebszellen (z. B. Verhornung der Plattenepithelien), gänzlich ein- und von der Infektion des weiteren Gewebes abzuschliessen, so bleibt die Geschwulst gutartig. Andererseits bedingt ein stetes Vorwärtsdringen der Parasiten, sei es, dass von vornherein das Gewebe zum Einschluss dieser gefährlichen Feinde keine Kräfte mehr besitzt (Altersschwäche u. a.),

sei es, dass erst allmählich die Körperkräfte erlahmen, die Bösartigkeit der Epithelgeschwülste; im ersten Falle haben wir sogleich eine bösartig erscheinende Epithelgeschwulst, im zweiten entsteht aus einem noch gutartigen ein bösartiger „epithelialer“ Tumor.

In gleicher Weise entstehen die gutartigen und bösartigen Geschwülste des Binde substanzgewebes, sei es, dass sich aus einem Knochen, Knorpelgewebe u. a. erst sekundär ein bösartiger Tumor (Sarkom) entwickelt, sei es, dass letzterer von vornherein (Sarkom) besteht. Von Interesse ist, was ich schon mitgeteilt habe, dass in dem Epithelgewebe infolge der meist „weichen“ Beschaffenheit (Drüsenepithel z. B.) sich die Parasiten zu ausserordentlich grossen und umfangreichen Formen auswachsen können, während sie in dem Binde substanzgewebe infolge der „harten“ Beschaffenheit dieser Gewebsart und seines dadurch bedingten kräftigeren Widerstandes mehr dünne Formen annehmen.

Wir finden daher, dass die Histosporidien in Sarkomen meist nur in dünnen Schlauchformen wachsen und vorwärts dringen, die man (im Kampf gegen das Binde substanzgewebe) in bekannten, jedoch irrthümlichen Vorstellungen als „Kapillaren“ in Sarkomen bezeichnet hat, während das Bild von wachsenden Parasiten in Karzinomen bei einem solch umfangreichen Volumen nur dadurch infolge ihrer grösseren und breiteren Ausdehnung erreicht werden konnte, dass auf Grund ihres Kampfes mit dem Epithelgewebe die unrichtige Vorstellung von wuchernden Drüsen hervorgerufen worden ist.

Eine besondere Stellung nehmen einerseits die sogenannten Adenome und andererseits die sogenannten Angiome und die vorher als dritte Gruppe bezeichneten Endothelgeschwülste ein; denn sobald die Parasiten zu den Riesenformen des ersten Haupttypus heranwachsen, haben wir diejenigen sporozoären Riesenschläuche, die im Kampfe mit den Gewebeelementen — unrichtig bzw. inhaltslos dargestellt — sehr grosse Drüsen schläuche vorgetäuscht und somit den Anschein erweckt haben, als wenn das entstandene Geschwulstgewebe von neu entstandenen wuchernden grossen Drüsen durchsetzt ist („Adenomen“). Letztere Tatsache erklärt uns auch, weshalb in vielen Geschwülsten das Auftreten angeblicher sehr

grosser und wuchernder Drüsen bemerkt ist, wo überhaupt das normale Gewebe niemals Drüsen gebildet hat!

Da, wo andererseits die Parasiten zu den Riesenformen des von mir so genannten zweiten Haupttypus heranwachsen (vgl. Entwicklung der Histosporidien), haben wir diejenigen Geschwülste, die man als Gefässgeschwülste (Angiome und Endotheliome) bezeichnet hat. Auf Grund der vorhin erfolgten Einteilung der Arten unserer neuen Sporozoengattung können wir jetzt auch sagen, dass die ersten Tumoren (Adenome) *Histosporidium multiforme*, die letzteren (Angiome und Endotheliome) *Histosporidium atrox* hervorruft.

Über den regelmässigen histologischen Bau einer gutartigen Geschwulst im Gegensatz zu der durchaus unregelmässigen strukturellen Beschaffenheit der bösartigen Geschwülste im allgemeinen habe ich schon beim Bau der Geschwülste gesprochen.

Was die zu den Epithelgeschwülsten meist gerechneten Papillome betrifft, so beteiligt sich hier Epithel- und Bindegewebe in stets gleichmässiger Weise an den Kampf gegen die Parasiten, ja letzteres steht oft so in dem mikroskopischen Bau der Geschwulst in den Vordergrund, dass schon Virchow die Papillome den Binde-substanzgeschwülsten (Fibromen) zuweisen wollte. Bei diesem gemeinsamen Kampf der Gewebszellen und des Bindegewebes kann man auch gut beobachten, was wir in noch genauerer Weise bei Besprechung der Psammone u. a. kennen gelernt haben, dass nämlich einzelne Bindegewebsfasern die einzelnen Zellschichten des Epithels, welche die Parasiten einzuschliessen suchen, noch umgeben, um sie auf diese Weise in ihrem Ein- und Abschluss der Histosporidien zu unterstützen. Die Bösartigkeit der Papillome zeigt sich in gleicher Weise wie bei allen Übergängen gutartiger Geschwülste zu bösartigen Tumoren an. (Vgl. Gutartigkeit und Bösartigkeit der Geschwülste). Auch sieht man schliesslich noch die Gewebszellkerne sich an dem Kampfe selbständig beteiligen.

Während also ein solcher gemeinschaftlicher Kampf des Epithelgewebes und Bindegewebes gegen die Parasiten diejenigen Geschwülste hervorruft, die wir als die zu den Epithelgeschwülsten gerechneten Papillome bezeichnen, erweist sich in interessanter

Weise analog diesen Epithelgeschwülsten bei den zu den Binde-substanzgeschwülsten gerechneten Tumoren der Psammome, Cholesteatome und Cylindrome, dass hier Binde-substanzgewebe und Bindegewebe durch ihren gemeinsamen in ring- und mantelförmigen Zügen geführten Kampf gegen die Parasiten vorgehen bzw. sie einschliessen. Die innerste Binde-substanzschicht bemüht sich zugleich hier wie auch die innerste Epithelzellschicht bei den Papillomen noch ihr Kerne selbständig gegen die Parasiten vorzusenden. Bei diesen, wie überhaupt bei allen Geschwülsten nimmt die Selbständigkeit der Gewebselemente, Gewebszellen und der Gewebszellkerne u. a. zu mit dem Grade der perniziösen Wirkung der Parasiten. Jedoch kommt bei diesen Geschwülsten besonders zur Geltung, dass eine dritte Art der Gattung *Histosporidium* (*Histosporidium germinans*), die sich durch die Erzeugung einer ausserordentlich grossen Zahl junger Keime von den beiden anderen Arten noch unterscheidet, einen infolge dieser Fortpflanzung besonders energischen Kampf des infizierten Gewebes gegen sie hervorruft, was infolge der unrichtigen Darstellung, zu später Fixation u. a. zu den eigentümlichen Auffassungen über angebliche „Kalkkörper“ (!), hyalin degenerierte Gefässe (!), „Sandkörper“ (!) u. a. geführt hat.

Die ein wenig abweichende histologische Beschaffenheit der Mischgeschwülste ist, wie schon erwähnt, dadurch zu erklären, dass hier zwei oder mehrere infizierte Gewebsarten den Kampf mit den Parasiten führen, wobei es ohne jede Bedeutung ist, ob es sich um das infizierte Organ einer Niere, Cervix uteri u. a. handelt oder ob die noch nicht ausgebildeten Keimblätter, Ovarien u. a. von den Sporozoiten befallen sind. Auch ob der Parasit sogleich nach seiner Vermehrung das ganze Organ befallen hat oder erst allmählich von einer Gewebsart in die andere weiter vorgedrungen ist, kommt hierfür nicht weiter in Betracht. Das wesentliche ist und bleibt stets die in den befallenen Geweben bzw. Organen vor sich gehende Entwicklung der Parasiten.

Die grosse Bedeutung dieser Entwicklung der Parasiten selbst zeigt sich besonders in denjenigen, von den Sporozoiten befallenen Organen, in welchen beide Entwicklungstypen der Parasiten voll-

ständig durcheinander vorkommen, so in den Nebennieren und der Placenta; denn hier bietet das Geschwulstgewebe, das, wie bei allen Geschwülsten, durch den Kampf der Parasiten mit dem Gewebe bzw. Gewebs- und Zellarten der Nebennieren und der Placenta entstanden ist, infolgedessen einen Bau von einer derartigen Varietät dar, dass man solche Geschwülste überhaupt nicht sicher irgendwie unterzubringen gewusst hat (Nebennieren- und Choriongeschwülste), und dass durch die irreguläre strukturelle Form derselben beinahe der Gipfel unrichtiger Vorstellungen und Resultate in der Histologie der Tumoren erreicht worden ist.

Von Interesse ist ferner die Wirkung der Histosporidien, welche das Gewebe der Milz befallen haben. Es entsteht durch diese Infektion das unter den Namen „Lymphome“ bekannte Krankheitsbild. Auch bei dieser Krankheitsform können die Parasiten infolge ihrer Lebensweise niemals aus der Milz in die Gefässbahn gelangen, sondern sind in ihrer vernichtenden Tätigkeit nur auf das Organ der Milz beschränkt, falls nicht auf metastatischem Wege andere Organe befallen werden.

Es bleiben noch zur Besprechung der einzelnen Geschwulstformen die Cystome bzw. Cystadenome einerseits und die Naevi und die Melanosarkome andererseits. Diese, in ihrem makroskopischen Aussehen und histologischen Struktur von den übrigen sich wiederum unterscheidenden Tumoren werden nicht etwa durch besondere Arten der Gattung Histosporidium verursacht, wie ich das zuerst geglaubt hatte; vielmehr haben mich genauere Untersuchungen hierüber belehrt, dass die Cystome Histosporidium multiforme, die Muttermäler und die Melanosarkome Histosporidium atrox als Erreger haben.

Der Bau der Cystadenome entsteht einfach dadurch, dass infolge des schnellen Wachstums der Parasiten und vielfach auch infolge ihrer auf einen bestimmten Raum im Gewebe beschränkten Entwicklung, bedingt durch Abschluss des umgebenden Binde-substanzgewebes, zwei oder mehr Parasiten zusammenfliessen, wodurch kleinere oder grössere Cysten gebildet werden. (Vgl. unter Cystenformen der Parasiten).

Der Bau der Cystome kommt in folgender Weise zustande. Werden die Parasiten bei einer sehr schnellen Vermehrung im Gewebe durch die noch sehr kräftigen sie umgebenden Gewebselemente von einem weiteren Vordringen völlig abgeschlossen, und geht ihre Entwicklung und Vermehrung sehr schnell in demjenigen Teil des Gewebes bzw. Organes vor sich, auf welchen ihr Aufenthalt beschränkt ist, so erschaffen sie zum grössten Teil, sobald das Gewebe durch diese schnelle Entwicklung zu ihrer Ernährung (Vermehrung, Wachstum u. a.) völlig aufgebraucht ist, und zerfallen schliesslich, da die Histosporidien bekanntlich nur im Gewebe als solchem existieren können.

Je nach der Art ihrer Entwicklung und je nach der Gewebsart, in der sie sich so schnell entwickelt und vermehrt haben, entstehen nun die mit einer dünnen oder dicken, weichen oder flüssigen, schleimigen oder breiigen Masse angefüllten kleineren und grösseren Cysten in einer Geschwulst bzw. eine, die ganze Geschwulst ausmachende Cyste. An den Gewebsrändern dieser Cysten werden jedoch diejenigen Parasiten, die ihre Existenz hier weiterführen, immer wieder noch neue, wenn auch zum Teil beschränkte Wucherungen veranlassen, wodurch der Rand solcher Cystome und Cystadenome stetig kleinere oder grössere Geschwulstmassen aufweist. Wenn hierzu noch das Wirtstier durch gleichzeitige Bildung eines Exsudates sich bemüht, ihrer zu einer solchen Vermehrung einsetzenden Tätigkeit weitere Schranken zu setzen, so entstehen Cysten von mehr serösem Inhalt. Deshalb können letztere in sehr wechselnder Form auftreten. Da, wo in der äusseren Haut auf diese Art Cystome entstehen, haben wir die sogenannten „Dermoidcysten“, da, wo sie in tieferen Regionen auftreten, sogenannte „branchiogene“ Cysten. Im ersten Falle finden sich in den Cysten Elemente der äusseren Haut (Haare u. a.), in den letzten Fällen zeigen sich alle möglichen, von den Parasiten vollständig zerstörten Gewebs- bzw. Zellarten. (z. B. Knorpel.)

Den eigentlichen Bau der Naevi zu beschreiben, könnte vielleicht überflüssig erscheinen, da die angeblichen echten „Muttermäler“ gleichfalls Geschwülste sind, in denen, wie in allen Tumoren die Parasiten (*Histosporidium atrox*) für Gefässe gehalten sind. Aber diese Ge-

schwulstform verdient doch deswegen hervorgehoben zu werden, weil sie mit den zu besprechenden Melanosarkomen in einer bestimmten Beziehung stehen und weil zweitens ihre eigentliche Färbung und Pigmentierung einer Erörterung bedarf. Was zunächst ihre Beziehung zu den Melanosarkomen betrifft, so stellen eigentlich beide Geschwulstformen ein und dasselbe dar, nur mit dem Unterschiede, dass die Naevie die gutartige Form dieser Tumorart bedeutet, während die Melanosarkomen ihre Bösartigkeit charakterisiert. In der ersten Geschwulstform werden sämtliche parasitären Einzelindividuen durch das noch kräftige Gewebe derartig umschlossen, dass sie immer noch innerhalb dieser Schranke bei ihrer weiteren Entwicklung und Vermehrung bleiben, während in den Melanosarkomen ein unbegrenztes Vorwärtsdringen der Parasiten statthat. Die verschiedenen Farbennuancen, die bei beiden Geschwülsten entstehen, bilden sich einmal durch das Protoplasma der Parasiten (vgl. Entwicklung und Ernährung der Parasiten in unmittelbarer Lage der Gefässe), und zweitens durch das, aus dem Blut von den Gewebszellen aufgenommene Pigment. Wie diese Pigmentbildung bei dem Kampfe der Gewebszellen gegen die Parasiten zustande kommt, wird noch weiter unten kurz besprochen werden. Je dichter die protoplasmatische Masse des Zelleibes der Parasiten ist und je grösser ihre Anzahl, desto dunkler erscheint der eigentliche Farbenton der Geschwülste; letzterer wird dann von der Färbung des an der Basis der Geschwülste sich stets zur Ernährung der Gewebs-elemente neubildenden Gefässe sowie durch die Pigmentierung der die Parasiten bekämpfenden Zellen noch durch rötliche und schwärzliche Stellen in der gesamten Geschwulst unterbrochen, so dass wir derartige ins Auge fallenden und in oft mannigfachsten Farbenveränderungen sich darbietenden Geschwülste hier besitzen, wie sie die Naevi tatsächlich darstellen.

Da, wo diese Parasiten sich in erheblicher Anzahl und Grösse entwickeln können, ohne dass sie am Vorwärtsdringen im Körper durch eine bestimmte Schranke getrennt werden, haben wir dann die Melanosarkome. Die in diesen Geschwülsten auftretenden sehr dunklen (schwärzlichen) Prominenzen sind nichts, wenn ich so sagen darf, als ein Conglomerat der freilich teilweise zerfallenen

Parasiten. Denn wenn man diese schwärzlichen (grau schwärzlichen) Stellen des Tumors, statt in sie einzuschneiden, umschneidet (mit grösster Vorsicht) und diese umschnittenen Stückchen mit gleichfalls grösster Vorsicht dann fixiert, so findet man diejenigen Präparate, die nach angegebenen Methoden angefertigt sind, fast ausschliesslich mit den Parasitenleibern (freilich vielfach bereits zugrunde gegangen) angefüllt. Schneidet man in diese, die Parasiten enthaltende grauschwärzliche Prominenzen ein (statt sie zur Fixation zu umschneiden), so zerfallen an der Luft sofort alle Parasiten, und wir haben dann nur eine mehr oder minder flüssige oder breiige Masse.

Der Bau der Melanosarkome sowie ihre, infolge der häufigen Metastasenbildung bedingte Bösartigkeit ist demnach einfach darauf zurückzuführen, dass der Erreger dieser Tumoren, *Histosporidium atrox*, sich möglichst an dem Orte seines ursprünglichen Eindringens vermehrt und auf diese Weise infolge seines eigentümlichen Protoplasmas (vgl. vorher) eine besonders dunkle Färbung dieser Geschwülste verursacht. Diese Färbung der Melanosarkome wird aber auch ebenso wie in den Muttermalen noch dadurch zu einer besonders dunklen (schwärzlichen), dass die Gewebszellen, welche die Bekämpfung der Parasiten hier aufgenommen haben, sich mit dem Blutfarbstoff vollständig anfüllen. Denn die zahlreichen Blutgefässe, die an solchen Stellen vorhanden sind, wo sich Melanosarkome bilden, d. h. wo also in bestimmte Gewebsarten die Sporozoiten von *Histosporidium atrox* eingedrungen sind (Haut, Chorioida u. a.), geben den Parasiten eine so günstige Ernährung, dass sie einerseits, wie soeben erwähnt, sich möglichst lokal vermehren, andererseits aber sogar in die Gefässe selbst zu wachsen suchen. Bei einem derartigen Vordringen in die Gefässe werden sie nun von den sie bekämpfenden und geschlossen nachrückenden Gewebszellen verfolgt, so dass bei einer solchen Art eine Pigmentbildung aus der Blutflüssigkeit in den Zellen stattfindet.¹⁾ Die besondere Bösartig-

1) Man hat sich bisher darüber gestritten, ob das in Gewebszellen bei Melanosarkomen auftretende Pigment von der Blutflüssigkeit stammt. Die oben von mir kurz angeführte Tatsache, dass nämlich die Gewebszellen geschlossen in die Blutgefässe hinein den in die Gefässe vordringenden Parasiten nachfolgen und nach-

keit der Melanosarkome durch die häufige Metastasenbildung findet gleichfalls auf Grund der, an solchen Stellen des Körpers besonders grossen Anzahl von Gefässen statt, was wohl keiner besonderen Erklärung bedarf. Tritt eine Verschleppung von jungen Parasitenkeimen (vgl. vorher „Metastasenbildung“) an neuen Stellen im Körper ein, die sich wiederum durch zahlreiche Gefässe auszeichnen, und entwickeln sich dieselben nach ihrer Verschleppung um Gefässe, so haben wir auch an der neuen Stelle ein sekundär entstehendes Melanosarkom; werden jedoch die kleinen Parasiten in andere Gewebe auf dem Wege der Gefässbahn von dem primären Tumor gebracht, die sich nicht durch besonderen Gefässreichtum auszeichnen, und entwickeln sie sich an der anderen Stelle nicht in unmittelbarer Nähe von Gefässen, so entsteht aus einem primären, schwärzlich gefärbten Tumor eine sekundäre, weissliche Geschwulst, was gleichfalls wohl kaum noch näher zu erörtern vonnöten ist. Letztere Tatsache hat mir auch den Beweis erbracht, dass die Melanosarkome keine besondere Histosporadienspezies als Erreger für sich besitzen, sondern *Histoporiidum atrox* zur Ursache haben.

Vielleicht wird es manchem auffällig erscheinen, dass ich auf einzelne Befunde, die in der Pathologie der Tumoren noch verzeichnet sind, nicht näher eingegangen bin; so über Befunde in Ovarialcystomen, die nach Zerstörung des von den Parasiten betroffenen Gewebes restieren und manche ähnliche Befunde (Auffinden von Zähnen?) Ich glaube aber, dass alle noch so zahlreichen Forschungen, Befunde und Mitteilungen über die einzelnen Geschwulstformen die sich den vorliegenden Resultaten und Ausführungen von selbst, wofern sie richtig beobachtet sind, ohne weiteres einfügen, keiner besonderen Aufklärung mehr bedürfen.

rücken, ist von mir in genauester Weise bei einem Melanosarkom einer Hündin (der Brustdrüse) verfolgt worden, so dass die Ansicht derjenigen Autoren, welche das Pigment in den Zellen dieser Geschwülste als aus dem Blute gebildet bezeichnet haben (Schmidt), hierdurch bestätigt wird.

Einteilung der Geschwülste.

Über die Einteilung der Geschwülste kann ich mich auf Grund aller vorausgegangenen Ausführungen ganz kurz fassen. Ich habe bereits in den Kapiteln über die Einreihung und Einteilung der Histosporidien gesagt, dass die Einteilung der Geschwülste sich nach der Anzahl der Parasitenarten fortan richten kann, welche sie verursachen. Ich habe aber auch zugleich an jener Stelle (S. 146ff) hinzugefügt, dass die bisherige Nomenklatur der Geschwülste teilweise fortbestehen kann und wohl auch trotz dieser Mitteilungen fortbestehen wird, da sich ja mit den Bezeichnungen der einzelnen Geschwulstformen keine richtigen Begriffe verbinden. Denn wir brauchen ja nur auf Grund von veränderten Anschauungen unter denselben Namen eines Fibrom, Chondrom, Lipom und anderer Tumoren Geschwülste zu verstehen, welche von den Histosporidien hervorgerufen werden, und welche durch den Kampf des jedesmal infizierten Gewebes (Fettgewebe, Knorpelgewebe u. a.) mit den Parasiten entstehen. In gleicher Weise können sich auch die Bezeichnungen Carcinome und Sarcome erhalten, indem wir unter diesen Namen Geschwülste zusammenfassen, deren Erreger schrankenlos im Gewebe vordringen, sei es, dass das Epithelgewebe, sei es, dass das Bindestanzgewebe von den Sporozoiten befallen ist. Freilich müssen wir jetzt stets in Betracht ziehen, dass die Parasiten ebenso gut aus dem Bindestanzgewebe in Epithelgewebe, und vom Epithelgewebe in Bindestanzgewebe vordringen können, da eine absolute Schranke im Körper der Säugetiere für sie nicht besteht, falls sie nicht von vornherein durch das kräftige Bindestanzgewebe u. a. noch in einer allseitigen Mauer eingeschlossen sind (gutartige Geschwülste). Auch die Bezeichnung „Mischgeschwülste“ dürfte für diejenigen Tumoren angewandt werden, in denen die Parasiten zwei oder mehrere Gewebsarten bzw. gleiche Organe befallen haben; desgleichen können die Bezeichnungen „Cystome“ und „Melanosarcome“ für alle diejenigen Geschwulstformen auch in Zukunft zur Anwendung kommen, welche durch die Histosporidien und durch ihren

Kampf mit dem Bindesubstanzgewebe unter den bekannten und ausgeführten Erscheinungen ihren interessanten Bau erhalten. Dasselbe kann auch für die Chorion- und Nebennierengeschwülste gelten. Hingegen glaube ich nicht, dass es fernerhin angebracht ist, alle spezielle Namen für noch einzelne Geschwulstformen beizubehalten. Denn, wenn man für einzelne unterschiedenen Formen von Geschwülsten, die angeblich vom Gewebe selbst hervorgerufen sein sollen, diese Namen beibehalten wollte, so würde man das gesamte Gebiet der Geschwülste, das eigentlich in seiner Ursache und in seinem wirklichen Wesen immer (auch in ganz differenten Tumoren) doch stets ein und denselben Krankheitsprozess darbietet — den meist unglücklichen Kampf des Gewebes gegen die Histosporidien — doch nur in durchaus unnützer Weise zu einem sehr komplizierten gestalten. Dies gilt vor allem für die Nomenklatur derjenigen Geschwülste, welche durch ihre Namen ganz andere Begriffe vorstellen. Ich führe als Beispiel wieder die Bezeichnung „Gefäßgeschwülste“ an, denn wir wissen ja jetzt, dass es gar kein neu gebildetes Gefäß in einer Geschwulst gibt; desgleichen würde sich auch die Bezeichnung Adenomen nicht mehr gut eignen, da die angeblichen Drüsen in diesen Tumoren ja ebenso wie die angeblich neu gebildeten Gefäße Parasiten sind. Auch die Bezeichnungen Psammome, Cholesteatome, Cylindrome u. a. sind aus diesem Grund (vgl. die Ausführungen über den Bau der Geschwülste und der einzelnen Geschwulstformen) — da dieselben durchaus den Tatsachen dirckt zuwiderlaufend und unrichtig sind — wohl zukünftig nicht anzuwenden. Es ist eine Unmöglichkeit, die Unrichtigkeit jeder der oben noch angegebenen speziellen Namen für die Unterarten vieler Geschwülste (z. B. bei den Choriongeschwülsten, Teratomen u. a.) hier noch nachzuweisen. Es würde dies auch durchaus unnötig sein, da ja immer wieder bei der Aufstellung von einzelnen Bezeichnungen dieselben Irrtümer und dieselben unrichtigen Vorstellungen diese Bezeichnungen haben entstehen lassen.

Wenn wir also kurz eine Übersicht über diejenigen Geschwülste geben, deren Namen in Übereinstimmung und nicht im Gegensatz zu den Formationen der bezeichneten Geschwülste stehen, so würden die

Benennungen Epithel- und Binde-substanzgeschwülste beibehalten werden können, ebenso die spezielle Bezeichnung für jede gutartige Binde-substanzgeschwulst (Fibrom, Lipom u. a.); ferner die allgemeine Bezeichnung für alle bösartigen Epithelgeschwülste und Binde-substanzgeschwülste (Carcinome, Sarkome). Auch die Mischgeschwülste, sowohl die der einzelnen Organe (Nieren, vagina u. a.) als auch die der Geschlechtsdrüsen können in dieser Benennung beibehalten werden. Da ferner die Bezeichnung Nebenniere- und Choriongeschwulst nur die Organe bzw. Gewebearten bezeichnen, welche von den Histosporidien infiziert sind, so könnte man diese auch weiterführen (vgl. vorige Seite).

Hingegen müssen die Namen für die eigentlichen Endothelgeschwülste sämtlich als absolut unrichtig bezeichnet werden, da die verschiedenen Benennungen Blutgefäßgeschwülste (Haemangioendotheliome u. a.), Lymphgefäßgeschwülste (Lymphangioendotheliome), das zum Ausdruck bringen, was diese Geschwülste niemals darstellen; denn es gibt gar keine Gefäßgeschwülste, weil in einem echten Tumor niemals Gefäße gebildet werden. Ebenso haben die Cholesteatome, Psammome und Cylindrome ihre Benennungen infolge durchaus irrthümlicher Ansichten erhalten. Die auch in gutartigen Formen vorkommenden Epithelgeschwülste „Papillome“ und „Adenome“ (Cystadenome) dürfen gleichfalls diese Namen nicht beibehalten, da hier ebensowenig, wie bei den eigentlichen Gefäßgeschwülsten unter dem Ausdruck Papillomgeschwulst und Drüsengeschwulst diejenige Vorstellung, die man bisher über diese Geschwülste hatte, fernerhin nicht mehr erweckt werden darf.

Andererseits könnten wohl auch die Bezeichnungen für die Übergänge von den gutartigen zu den bösartigen Geschwülsten beibehalten werden, besonders bei den Binde-substanzgeschwülsten (Fibrom, Fibrosarcom u. a.) Hingegen würden, da ja auch die Namen Adenom, Papillom u. a. nicht mehr gebraucht werden sollen, die Wörter Adenocarcinom u. a. nicht mehr in Anwendung kommen; vielmehr würde sich für alle Epithelgeschwülste das Wort Carcinom einführen lassen, da wir ja jetzt wissen, dass aus einem Adenom oder Papillom eine bösartige Geschwulst früher oder später sich entwickeln kann. Auch scheint mir

die Bezeichnung Cancroid für Hautkrebs unnötig, weil dieser ringförmige Einschluss der Parasiten von den Plattenepithelien in analoger Weise ausserordentlich häufig auftritt und weder irgend welche Besonderheiten in der Kampfesart der Plattenepithelien gegen die Histosporidien dargestellt, noch die Bezeichnung Cancroid die richtige Vorstellung der histologischen Verhältnisse ausdrückt. Ob manche andere spezielle Namen, so „spitzes Condylom“ (für die gutartige Form der Hautgeschwülste) u. a. der Erhaltung würdig sind, wage ich noch nicht zu entscheiden. Im allgemeinen bin ich gegen allzuvieler Bezeichnungen, da beiden, in durchaus einfacher und stets analoger Weise sich abspielenden Vorgängen für alle Geschwülste (Kampf der Gewebe gegen die Parasiten) hierdurch das Gebiet nur unnütz kompliziert sich gestaltet.

Die Haltlosigkeit der bisherigen Ansichten über den Bau der Geschwülste im allgemeinen und der einzelnen Geschwulstformen im besonderen und die Umwälzungen, welche die vorliegenden Mitteilungen zur Folge haben werden, dürften es wohl rechtfertigen, wenn ich auf Grund aller Resultate und Forschungen des vorliegenden Werkes noch eine Einteilung der Geschwülste aufstelle, wie sie wohl nach der Art ihrer Erreger erfolgen könnte. Denn da ich drei Spezies von Histosporidien unterschieden habe, so müssten die Tumoren auch eigentlich in drei Klassen geschieden werden, in solche, die durch *Histosporidium multiforme*, in diejenigen, die durch *Histosporidium atrox* und in die übrigen, welche durch *Histosporidium germinans* verursacht werden. Nach dem, in dem Kapitel über die Einteilung und Einreihung der Histosporidien Gesagtem (S. 146 ff.) und nach allem, was ich in dem Abschnitte über die Unterscheidung der Arten der Gattung *Histosporidium* (S. 239 ff.) mitgeteilt habe, würde sich wohl eine richtige Einteilung der Tumoren auf Grund dieser angegebenen Arten aufstellen lassen. Es würden also die an jener Stelle ausgeführten Bemerkungen über die von jeder der drei Spezies der Gattung *Histosporidium* hervorgerufenen Tumorgruppen eine Einteilung derselben ohne weiteres ergeben.

Demnach könnten:

- a) die überwiegende Mehrzahl der Geschwülste (Epithel-Binde-

- substanz-Mischgeschwülste u. a.), zu einer Klasse zusammengezogen werden, da sie *Histosporidium multifforme* als Erreger besitzen,
- b) die durch *Histosporidium atrox* hervorgerufenen Geschwülste (alle angeblichen Gefässgeschwülste, Naevi, Melanosarcome u. a.) zu einer Gruppe zu vereinigen sein.
 - c) die als Psammome, Cholesteatome und Cylindrome bekannten Tumoren, die von *Histosporidium germinans* hervorgerufen werden, die dritte Geschwulstgruppe bilden.
-

Schlusswort.

Die Vollendung dieses Bandes des vorliegenden Werkes hat noch längere Zeit in Anspruch genommen, als ich ursprünglich geglaubt habe, da die sehr heissen Tage des vergangenen Sommers einerseits die Fortsetzung der Arbeiten sehr beeinträchtigten, und andererseits der Stoff derselben es mit sich brachte, dass dieses und jenes Kapitel auch eine noch genauere Ausarbeitung erheischte. Denn beim Niederschreiben dessen, was den Inhalt dieses Werkes ausmacht, drängten sich mir immer neue Momente, die der Klärung zu bedürfen schienen, auf, so dass auch der Umfang dieses Bandes sich noch erheblich vergrössert hat. Aber trotz dieser Verzögerung der Publikation des vorliegenden Werkes oder gerade wegen derselben darf ich vielleicht hoffen, ein nunmehr in sich abgeschlossenes Ganzes für das grosse Gebiet der Geschwülste geschaffen zu haben.

Die gesonderten Mitteilungen über die einzelligen tierischen Organismen und über die Geschwülste haben es mit sich gebracht, dass ich im ersten und im zweiten Teile dieses Bandes mich in einigem wiederholt habe, was den Bau, die Entwicklung und die Fortpflanzung der Sporozoen im allgemeinen betrifft. Es ist dies aber mit Absicht geschehen, weil der erste Teil dieses Bandes mehr für den Protozoenforscher, als für den Mediziner geschrieben ist, und weil ich daher für denjenigen, der nicht die Protozoen so ein-

gehend studiert hat, zum zusammenhängenden, klaren Verständnis des zweiten Teiles dieses Bandes, die einzelnen, allgemeinen Ausführungen über die Sporozoen, die der Gedankengang der Forschungen, wie die Mitteilungen über die Resultate derselben erheischen; auch bei der Besprechung der Erreger der Geschwülste wiederholt klarlegen musste.

Die inzwischen noch erschienene Literatur und Mitteilungen auf dem Gebiete der Geschwülste habe ich trotz angestrengten Arbeitens zur Vollendung des Werkes bis zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung (Ende November 1906) möglichst genau verfolgt; ich muss aber aussagen, dass in dieser Zeit auch nicht eine einzige Publikation erschienen ist, die mir der besonderen Erwähnung wert erscheint.

Im Dezember 1906.

Anhang.

Massnahmen zur Verhütung der Infektion mit den Erregern der Geschwülste.

Wenn ich zum Schluss noch die Massnahmen zur Verhütung der Entstehung der Geschwülste, d. h. also zur Verhütung der Infektion mit den Erregern der Geschwülste erörtere, so gehört eine solche Erörterung, streng genommen, nicht in den Rahmen dieser Mitteilungen, zumal sie sich auch aus dem Gange meiner Untersuchungen sowohl, als besonders aus den Resultaten derselben eigentlich von selbst ergeben. Auch habe ich im vorigen Jahre bereits eine kleine Abhandlung erscheinen lassen, welche diese Frage ausführlich behandelte. Um jedoch dieses Werk zu einem vollständig einheitlichen in bezug auf die Erreger der Geschwülste in gleicher Weise, wie auf den Bau der Tumoren zu machen, scheint es angebracht zu sein, noch als Anhang die prophylaktischen Massregeln zur sicheren Verhütung dieser furchtbaren Krankheiten allen Resultaten und Forschungen anzufügen.

Wir haben gesehen, dass die Sporen der Erreger der Geschwülste, nachdem sie ihre Entwicklung in den vorher genannten, kleinen Wassertieren vollendet haben, frei im Wasser vorkommen. Es kann also nur eine Infektion durch das Wasser stattfinden. Welches Wasser, so wird man sofort fragen, enthält nun diese Parasiten, bzw. die kleinen Wassertiere als Zwischenwirte der Parasiten? Um diese Frage für jedes einzelne Gewässer und für jedes stehende Wasser, wo es auch sei, ganz einwandsfrei zu beantworten, müssten eigentlich Hunderte von Forschern alle, derartig in Frage kommenden Wasser und Gewässer jahrelang untersuchen, um so zu einem einiger-massen sicheren Resultate zu gelangen. Freilich würden auch diese

Resultate dann noch eine Einschränkung erfahren, da viele Gewässer im Laufe der Jahre ihre Beschaffenheit und die in ihnen befindliche kleine Tierwelt sehr verändern können, so dass vielleicht einige Jahre lang in einem fliessenden Gewässer Cyklopiden und in ihnen die Erreger der Geschwülste vorkommen und in anderen Zeiträumen von Jahren sich nicht mehr finden. Hieraus erklärt sich auch wahrscheinlich, dass in einigen Jahren ein gehäuftes Vorkommen von Krebs an einem Orte stattfindet und in anderen Jahren nicht. Es würde also ausserordentlich schwierig sein, die vorhin aufgeworfene Frage, welche Wasser und welche Gewässer die Wirtstiere der Erreger der Geschwülste enthalten, für einen bestimmten Zeitraum von Jahren absolut sicher feststellen zu können. Selbstverständlich war es für einen einzelnen — und wenn er noch so viel Kraft und Zeit für seine Untersuchungen bei der ausschliesslichen Beschäftigung mit diesen Arbeiten, wie der Verfasser, aufwandte — eine Unmöglichkeit, auch nur einigermaßen absolut sichere Resultate für grössere Länderstrecken zu erlangen. Ich habe mich daher damit begnügt und begnügen müssen, einmal in der Umgebung Berlins und Potsdams verschiedene Untersuchungen vorzunehmen und dann in verschiedenen Gegenden Deutschlands durch Kontrolluntersuchungen die Richtigkeit meiner Resultate möglichst sicherzustellen. Ich fand nun, wie das ja auch bei dem Vorkommen von Krebs von vornherein wahrscheinlich war, eine ausserordentliche Verbreitung der Wirtstiere unserer Parasiten. Ich habe mich aber nicht damit zufrieden gegeben, das Vorkommen dieser Wassertiere (Cyklopiden und auch Daphniden) in den verschiedenen Gewässern feststellen zu können, sondern ich habe nicht eher geruht, als bis ich mit meinem stets mitgenommenen Mikroskop in den betreffenden Gegenden die Erreger der Geschwülste in diesen Tieren selbst (was mitunter, selbst bei meinen Erfahrungen äusserst schwierig war) feststellen konnte.

Nach meinen Untersuchungen ist nun die Verbreitung des Vorkommens der Erreger der Geschwülste in ihren Zwischenwirten eine ausserordentlich grosse. Ich möchte nicht hier an dieser Stelle alle diejenigen Gewässer aufzählen, in denen ich dieselben in ihren Wirtstieren habe nachweisen können, um nicht allen denjenigen, die

sich in diesen stehenden oder fliessenden Gewässern gebadet und gewaschen haben, einen Schrecken einzujagen; es würde auch deswegen vielleicht nicht vorteilhaft sein, alle diese Namen anzuführen, weil dann vielleicht auch eine Panik bei vielen, besonders in der Nähe solcher Gewässer, hervorgerufen werden könnte. Denn, wenn ich einerseits nicht dringend genug ermahnen und empfehlen kann, nun die folgenden Massnahmen möglichst bedingungslos zu erfüllen, und wenn ich nicht genug und besonders die Frauen davor warnen kann, meinen Ermahnungen entgegen zu handeln — man wird ja in der kürzesten Zeit beim Befolgen dieser Massregeln eine ausserordentliche Abnahme der Geschwülste als Beweis für die Richtigkeit meiner Untersuchungen wahrnehmen —, so möchte ich andererseits auch nicht eine allzu grosse Furcht besonders bei jugendlichen Individuen durch diese Mitteilungen hervorrufen. Der Mittelweg pflegt ja stets bei allen Dingen der richtige zu sein!

Ich habe also bei den, von mir untersuchten stehenden und langsam fliessenden Gewässern gefunden, dass durch sie, und zwar nur durch sie, die Infektion mit den Erregern der Geschwülste statthat. Demnach müssten alle diejenigen, die das dreissigste Lebensjahr überschritten haben, jede Berührung ihres Körpers mit irgendwelchem stehenden oder langsam fliessenden Wasser möglichst vermeiden, d. h. weder baden, noch sonst irgendwelche Waschungen in Teichen, in kleinen, langsam fliessenden Bächen — ganz besonders gilt dies für die Frauen — vornehmen. Die Sauberkeit eines Teiches oder eines langsam fliessenden Gewässers darf nicht zu dem Glauben verführen, dass in diesem die Erreger der Geschwülste nicht vorkommen; vielmehr möchte ich ausdrücklich mitteilen, dass ich auch in ganz klaren Gebirgsseen unsere Parasiten in ihren Wirtstieren gefunden habe. Auch muss ich ausdrücklich davor warnen, den Inhalt aus offenstehenden Tonnen, in die Regenwasser hineinfliesst — ein von Frauen zum Waschen des Körpers beliebtes Wasser — zu benutzen. Denn, wenn auch der Inhalt vieler derartiger Tonnen gefahrlos ist, so habe ich doch

in einigen solcher Tonnen Daphniden am Boden derselben auffinden können. Desgleichen muss das Wasser offestehender Brunnen zum Waschen des Körpers von Personen, die das dreissigste Lebensjahr überschritten haben, völlig vermieden werden.

Wenn ich demnach nicht dringend genug vor dem Waschen und Baden des Körpers in offenen, stehenden oder langsam fliessenden Gewässern, wie vor dem Genuss solchen Wassers warnen kann, so bin ich andererseits durchaus nicht geneigt, vor jedem einzigen solcher Gewässer allzu grossen Schrecken einzujagen.

Aber auch selbst diese vorher genannten nachdrücklichsten Forderungen zu erfüllen oder nicht zu erfüllen wird ja zunächst wohl dem einzelnen vorbehalten sein; denn, bis die ersten Angaben über ein starkes Zurückgehen der Krebsgeschwülste nach Publikation dieses Werkes vorliegen und dann allgemeine Massnahmen, so wie ich sie bereits auf dem „Kongress für innere Medizin“ (April 1905) aufgestellt habe, zu einer möglichsten Einschränkung der Entstehung der Geschwülste überhaupt eingeführt werden, möge so gleich jedem noch persönlich die Möglichkeit gegeben sein, durch die Befolgung dieser praktischen Resultate meiner langjährigen theoretischen Forschungen sich der Gefahr der Infektion mit den Erregern der Geschwülste zu entziehen, ja sie vollständig auszuschliessen.

Um noch einmal diese Massnahmen zur Verhütung der Infektion mit den Erregern der Geschwülste, die aus den vorliegenden, zirka ein Jahrzehnt umfassenden Untersuchungen resultieren, kurz zusammenzufassen, so ergibt sich:

1. Das Baden und Waschen des Körpers in offenen, stehenden und langsam fliessenden Gewässern muss denjenigen, die das 30. Lebensjahr überschritten haben (besonders Frauen) untersagt werden. Auch vor dem Waschen mit dem, in offenen Tonnen (Regenwasser) und offenen Brunnen (Schöpfbrunnen) befindlichen Wasser ist dringend abzuraten.
2. Das Trinken aus offenen, stehenden oder langsam fliessenden

Gewässern ebenso wie aus offenem Brunnenwasser, sowie das Ausspülen von Gefässen in solchem Wasser (z. B. auf der Reise, auf der Jagd und auf dem Marsche) muss gänzlich untersagt werden. Die Reinheit eines Gewässers, z. B. eines Gebirgssees, bürgt durchaus nicht dafür, dass in ihm die Erreger der Geschwülste nicht vorkommen (wie ich aus eigenen Untersuchungen feststellen konnte).

3. Es ist dringend zu empfehlen, dass die bestehenden und zu errichtenden Badeanstalten (Bassins) mit Fliesen, Kacheln (nicht Holz) oder ähnlichem Material vollständig ausgelegt und das zuzuführende Wasser filtriert würde.
4. Sonstige prophylaktische Massregeln für den einzelnen ergeben sich aus dem vorher Gesagten.

Bei einer sofortigen nachdrücklichen Befolgung dieser prophylaktischen Massregeln wird und muss nun nach meinen Untersuchungen ein sofortiges starkes Zurückgehen und eine sofortige starke Abnahme aller Geschwülste, überall da, wo meine Arbeiten und ihre Ergebnisse Glauben finden, in kurzem festgestellt werden können.

Ferner muss ich dringend davor warnen, auf der Reise, auf der Jagd oder auf dem Marsche in solchen stehenden und langsam fliessenden Gewässern irgendwelche Gefässe auszuspülen oder aus ihnen gar das Wasser zum Trinken zu benutzen. Diese Massregeln möchte ich nicht nur denjenigen, die das dreissigste Lebensjahr überschritten haben, sondern überhaupt allgemein empfehlen. Bei der heutigen Beschaffenheit unseres Trinkwassers in Städten sowohl als auch in vielen Dörfern lässt sich das ja ganz vermeiden. Diejenigen Dörfer, in denen offene Brunnen (Schöpfbrunnen) existieren, müssen sämtlich (an Stelle letzterer) mit Röhrenbrunnen sofort versorgt werden.

Nun habe ich auch an anderer Stelle die Forderung aufgestellt, dass alle bestehenden und zu errichtenden Badeanstalten mit Fliesen, Kacheln (nicht Holz) völlig ausgelegt und das zuzuführende Wasser filtriert werden müsse. Dass diese Forderung vorläufig überall erfüllt werden wird, dafür habe ich bisher noch keine Sicherheit.

Da der Erreger der Geschwülste mit Vorliebe ältere Individuen befällt und das jugendliche Alter fast immer verschont, was wohl dadurch begründet wird, dass das Gewebe des letzteren seinem Eindringen mehr Widerstand entgegensetzen kann — was ich wenigstens für das wahrscheinlichste halte —, so dürfte ja auch das Baden und Waschen des Körpers für jugendliche Individuen nur eine sehr geringe Gefahr der Infektion mit den Erregern der Krebsgeschwülste darstellen. Ist freilich das Gewebe eines solchen noch jugendlichen Körpers besonders widerstandslos oder besonders geeignet für das Eindringen des Parasiten (Vererbung, Disposition), was ja in den einzelnen Familien festzustellen ist, so ist natürlich auch hier die grösste Vorsicht am Platze. Haben Kinder und jugendliche Individuen äussere Wunden oder Verletzungen (oder Hauttuberkulose und andere Hautkrankheiten), soll man sie gleichfalls vor jedem Waschen und Baden des Körpers in stehenden und langsam fliessenden Gewässern zurückzuhalten, da es natürlich ist, dass in ein solches Gewebe der Parasit leichter eindringt als in ein völlig gesundes. Diese Massregeln empfehle ich hier bei jugendlichen Individuen vor allem deswegen, weil ich mich mit dem Erreichbaren zunächst begnügen möchte.

Es wird nun gewiss viele geben — und ich selbst gehöre zu diesen —, welche diese Vorsichtsmassregeln zur Verhütung der Infektion mit den Erregern der Geschwülste mit Betrübnis hören werden; geht doch aus ihnen hervor, dass wir gerade in der Jahreszeit, in der wir am meisten ein Bedürfnis nach einem kalten Bade oder nach dem Abwaschen des Körpers in irgend welchem freistehenden Wasser besitzen (ganz abgesehen schon von der gesunden körperlichen Bewegung des Schwimmens, das uns ja nur in dem Binnenwasser möglich ist), gezwungen werden, uns dieser erfrischenden Wohltat gänzlich zu begeben. Freilich wird das Aufgeben eines solchen Bades viele Grossstädter kaum berühren, denn wir haben heute in fast allen besseren Häusern Wannen und Duschen, so dass wir uns mit dem Leitungswasser genügend reinigen und erfrischen können. Aber gerade für das weniger gutsituierte Publikum, das diese Wohltaten nicht so kennt und das im Sommer ja förmlich nach einem

freien Bade lechzt, sind diese Vorsichtsmassregeln doch recht betrübend. Es ist jedoch nicht meine Aufgabe, das Bedauernswerte dieser Massregeln zu beklagen, sondern ich habe zunächst nur die Pflicht des Forschers, die Ergebnisse meiner Forschungen und die hieraus resultierenden, praktischen Massnahmen als solche mitzuteilen. Es wird Aufgabe derjenigen sein, die für die Volkshygiene und für das Volkswohl auf zahlreichen Gebieten überall eintreten, dafür zu sorgen, dass geschlossene Badeanstalten zahlreich errichtet werden, so dass eine völlige Entschädigung des Aufgebens des freien Bades und des Waschens des Körpers in offenen Gewässern dadurch gegeben wird. Derartige geschlossene Badeanstalten müssen nicht nur Duschen und Badewannen in grösseren Mengen enthalten, sondern sie sollen auch — und das ist ja zunächst sicher zu erreichen — Bassins besitzen, die gänzlich mit Kacheln oder Fliesen ausgelegt und nur mit filtriertem Wasser gefüllt werden dürfen. Zur Sicherheit könnten ja dann von Zeit zu Zeit mikroskopische Untersuchungen eines solchen Wassers noch stattfinden.

Für wichtig für den Landwirt würde sich noch aus den praktischen Ergebnissen meiner Untersuchungen die Frage aufwerfen lassen, ob man Früchte u. ä. mit solchem stehenden oder langsam fliessenden Wasser begiessen darf. Wenn ich nun einerseits überhaupt mich nicht der Hoffnung hingebe, dass auch bei strengstem und dringendstem Abraten hier irgendein Erfolg erzielt werden könnte, da ja die Güte des Gemüses, der Früchte usw. bei Trockenheit von dem Begiessen mit gerade derartigem Wasser abhängig ist, so glaube ich andererseits, dass hier die Gefahr der Infektion mit den Erregern der Geschwülste überhaupt kaum bestehen könnte, da zur Vermittlung einer Infektion das Wasser als Träger der virulenten Sporozoiten nur selbst in Betracht kommt.

Untersuchungsmethoden.

Was die Untersuchungsmethoden¹⁾ im allgemeinen betrifft, so habe ich mich hauptsächlich bemüht, mit möglichst grosser Sorgfalt die einzelnen Objekte darzustellen.

Denn, wenn es bei den Blutpräparaten ein so relativ einfaches Verfahren ist, die in dem Blut enthaltenen Parasitenzellen, welcher Art sie auch sein mögen, färbetechnisch darzustellen, so können Objekte, die erst eine längere Behandlung mit den verschiedensten Flüssigkeiten usw. zur Besichtigung erfordern, sehr leicht bei dieser oder jener Behandlung irgend welche, wenn auch an sich geringfügigen Änderungen erfahren, die für das mikroskopische Bild und die Auffassung des Untersuchenden von grossem Nachteil sein dürften.

So selbstverständlich es ist, dass alle Untersuchungen an sich zuerst einmal eine genaueste Kenntnis der histologischen Technik erfordern, so muss ich doch gelegentlich einiger persönlicher Erfahrungen, die ich gemacht habe, wie infolge der verschiedenen Mitteilungen über die Nachprüfung meiner früheren Arbeiten, hier noch etwas näher auf diese allgemeine histologische Technik eingehen.

Wir gebrauchen heute zur Untersuchung des Gewebes bekanntlich Fixationsflüssigkeiten und Härtingsflüssigkeiten.

So verschieden diese Fixationsflüssigkeiten sind, so verfolgen sie doch alle den Zweck, das Gewebe in dem Zustand, in welchem es der Untersuchende in die Hand bekommt, genau festzuhalten, d. h. derartig auf das Gewebe durch Flüssigkeiten, wenn ich so sagen darf, einzuwirken, dass es einmal in möglichst genauer Struktur erhalten bleibt, und dass es zweitens durch diese Fixation keine Veränderungen mehr erfährt. Wir benutzen hierzu Flemmingsche, Hermannsche Flüssigkeit (in verschiedener Zusammensetzung), Pikrinsäure, Sublimat, Formalin, Alkohol usw. Je nach der Art des Gewebes, das man zu fixieren beabsichtigt, richtet sich vielfach auch die Art der Fixationsflüssigkeit in ihrer Zusammensetzung. Eigene Erfahrungen helfen hierbei vielfach mehr, als alle ausführlichen Beschreibungen. Es würden solche Beschreibungen auch deswegen schon nicht ihren Zweck erreichen, da je nach der Auffassung der einzelnen Autoren dieses oder jenes Fixationsmittel in diesem oder jenem Institut bevorzugt wird. Hierzu kommt noch der Umstand, dass von dem Einen immer wieder andere Fixationsmethoden als nicht günstig geschildert werden und umgekehrt. Ich erinnere nur hierbei an die jüngste Veröffentlichung Tellyesnickys.

1) Die Methoden, die zur Untersuchung frei vorkommender Protozoen (Teil I Band I) angewandt sind, dürften wohl kaum für diese Mitteilungen von Interesse sein; in meiner ersten Abhandlung sind dieselben auch ausführlich von mir angegeben worden.

In jedem Falle ist es gut, um recht sichere Resultate zu erhalten, mehrere, sehr verschiedenartige Fixationsmethoden zur Kontrolle anzuwenden.

Nach der Fixation erweist es sich als notwendig, erst die verschiedenen Säuren und scharfen Flüssigkeiten, die in der Fixationsflüssigkeit vorhanden sind, möglichst wieder zu entfernen, und hierzu bedient man sich bekanntlich des Auswaschens mit Wasser. Nach meiner ersten Veröffentlichung „Über das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste“ (Deutsche med. Wochenschrift 1902, Nr. 11) wurde ich bei Gelegenheit von pathologischer Seite gefragt, weshalb ich denn die Methoden so genau angegeben habe, da der Gang derselben doch allgemein bekannt ist! — Ich habe die Ansicht, dass die Angabe des Ganges der Untersuchung, so wie ich ihn dort angegeben habe, noch immer nicht genügt, um grossen Fehlern bei histologischen Untersuchungen vorzubeugen, da ich selbst häufig Gelegenheit hatte, zu beobachten, in welcher Weise z. B. ein solches Auswaschen der Objekte nach der Fixation mit Aqua statthat. Man sollte es nicht für möglich halten, dass eine Anzahl Untersucher einen relativ starken Wasserstrom auf kleine Objekte 24 Stunden lang einwirken lässt. Man muss wirklich erstaunen, dass die einfache Überlegung, dass ein solcher Strom auch vieles im Gewebe lockert und fortspült, hierbei nicht in Betracht gezogen wird, und dass diese Art des Auswaschens vielfach in Instituten geschieht, denen histologische Untersuchungen als Hauptaufgabe zufallen.

Es ist wohl selbstverständlich, dass mit möglichster Vorsicht bei diesem Auswaschen verfahren wird; die Objekte werden am besten in ein grosses Becherglas gestellt, das ganz mit Wasser gefüllt ist; in dieses Becherglas wird nun ein Schlauch unter die Oberfläche des Wassers geleitet, aus dem tropfenweise das Wasser kaum merkbar fliesst, so dass nur eine sehr geringe Strömung vorhanden ist. Dann erfolgt die Härtung, welche gleichfalls vorsichtig mit aufsteigendem Prozentgehalt des Alkohols angewandt wird (s. unten).

Das durch den Alcohol absolutus gehärtete Objekt muss der Einwirkung des Paraffins angepasst werden, wozu ein Aufenthalt in Chloroform (zuerst Alkoholchloroform 6–24 Stunden, dann Chloroform 24 Stunden) sich am geeignetsten erweist. Sodann muss das Chloroform unter allmählichem Zusatz von Paraffin verdunstet werden.

Ich habe nun in meiner ersten Arbeit mit folgenden Worten diese Verdunstung des Chloroforms angegeben.

„Allmählicher Zusatz von Paraffinspänen von 42° Schmelzpunkt auf dem Paraffinschrank und nach einigen Stunden Öffnen des Gefässes zur Verdunstung des Chloroforms. Nach Verdunstung (etwa 12 Stunden) Umbetten der Krebsstückchen in flüssiges Paraffin.“

Man hat mich korrigiert und gesagt, dass das Chloroform „im Paraffinschrank erst in 48 Stunden verdunstet“. Ich glaube nicht, dass es irgendein tierisches Gewebe gibt, welches bei einem längeren Aufenthalt als von 24 Stunden im Paraffinschrank (bei einer Temperatur von 54 bis 56°) nicht Schaden in bezug auf seine Struktur erleidet, und das noch bei einem Aufenthalt von mehr als 48 Stunden im Paraffinschrank nicht völlig unbrauchbar wird.

Dazu kommt, dass das Chloroform in einer solchen Temperatur auch gerade nicht sehr günstig auf das tierische Gewebe einwirkt, so dass ich bei einer derartigen Nachprüfung mich wundere, dass überhaupt noch verständliche histologische Bilder unter dem Mikroskop erhalten sind.

Über das Erstarren des die Objekte einschliessenden Paraffins und über das Schneiden durch das Mikrotom kann ich wohl hinweggehen.

Hervorheben möchte ich jedoch das Aufkleben der Schnitte auf dem Objektträger mit der Mayerschen Glycerin-Eiweissmethode. Es ist durchaus unnötig, einen ganzen Tropfen dieses Glycerin-Eiweisses zum Verreiben auf den Objektträger zu nehmen; denn je dicker diese Klebeschicht ist, desto schlechter lassen sich die Präparate färben. Ein Tropfen dieses Glycerin-Eiweisses genügt meist für zehn Objektträger, indem man nur eine minimale Spur auf den einzelnen Objektträger bringt und dieselbe dann mit der Innenfläche des Daumens gut verreibt. Die kaum sichtbare Schicht genügt reichlich, um die Schnittpräparate festzukleben, und stört in keiner Weise die Einwirkung des Farbstoffes.

Sobald das Eiweiss-Glycerin gut auf dem Objektträger verrieben ist, lässt man Aq. dest. über denselben fließen, das etwaige Unreinigkeiten von der Hand noch abspült. Dann bleibt Aq. dest. in noch schwimmender Form auf dem Objektträger.

Nun werden die Schnitte auf das Aq. dest. heraufgebracht, breiten sich hierbei auch sogleich aus, dann durch Filtrierpapier das überschüssige Aqua ausgezogen und der Objektträger in den Brutschrank (40°) gelegt, wo das Wasser gänzlich verdunstet, während bei der Verdunstung der Schnitt auf dem Glycerin-Eiweiss sehr fest anklebt (meist in fünf Minuten).

Die Objektträger dürfen nicht in den Paraffinschrank gestellt werden, weil bei der hohen Temperatur derselben das Paraffin selbst gelöst würde und das Präparat dann unbrauchbar ist. Sobald das Aqua gänzlich verdunstet ist, kann sogleich der Schnitt gefärbt werden.

Bevor ich zur Färbung übergehe, möchte ich noch einmal die Fixations- und Einbettungsmethoden hier kurz zusammenfassen:

a) Fixation nach Flemming, eine Zusammensetzung, wie sie im Bonner botanischen Institut gebraucht wird.

Acid. chrom.	1,5
Acid. osmic.	0,5
Acid. acet. pur	10,0
Aquae dest.	350,0

Der Tumor muss mit scharfen Messern zur Erhaltung des Materials durchschnitten werden. (Die Tumorstückchen am besten in Würfelform, möglichst klein.)

Auswaschen 24 Stunden unter fließendem Wasser, am besten in Siebeimerchen; letztere auch zum Umbetten sehr geeignet, da zur genauen Untersuchung eine grössere Anzahl kleiner Tumorstückchen notwendig ist.

b) Härtung.

20 % Alkohol	1—2 Stunden
30 % " 	2—4 "
50 % " 	4 "
70 % " 	12 "
80 % " 	4 "
95 % " 	12 "
absol. Alkohol	4 "
dann in Alkohol-Chloroform .	24 "
Chloroform	24 "

c) Einbettung. Allmählicher Zusatz von Paraffinspänen von 42° Schmelzpunkt auf dem Paraffinschrank, und nach einigen Stunden Öffnen des Gefässes zur Verdunstung des Chloroforms. Ich habe die Beobachtung gemacht, dass das Chloroform hierbei das mit Osmiumsäure schwarz gefärbte Fett auszieht, so dass die Präparate später fast kein Fett enthalten. Nach Verdunstung des

Chloroforms (etwa 12 Stunden) Umbetten der Tumorstückchen in flüssiges Paraffin von 42° Schmelzpunkt (6 bis 12 Stunden im Paraffinschrank), dann Umbetten in flüssiges Paraffin von 52 bis 54° Schmelzpunkt (12 Stunden im Paraffinschrank; der Paraffinschrank darf auch zur Nachtzeit keine höhere Temperatur als 56 bis 57° haben!). Dann Erstarren des Paraffins in der üblichen Weise.

d) Aufkleben der Schnitte nach der Mayerschen Glyzerin-Eiweissmethode auf dem Objektträger (ich pflege 6 bis 20 Schnitte auf einen Objektträger zu bringen; Schnitte nicht zu dünn, 5 bis 8 μ).

e) Aufhellen der Schnitte in Wasserstoffsuperoxyd

70% Alkohol 40 ccm

Wasserstoffsuperoxyd . 10 „

$\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde; das Aufhellen der Schnitte ist aber beim Karzinom meist nicht nötig, da das Fett durch das Chloroform schon entfernt ist.

Es sind ferner noch als Fixationsmittel Sublimat, Sublimat-Alkohol und vor allem noch Hermannsche Flüssigkeit angewandt worden.

Was die Färbung betrifft, so hat die Färbetechnik bekanntlich in neuester Zeit einen ausserordentlichen Aufschwung genommen. Eine Anzahl erschienener „Färbetechniken“ beweist dies wohl am besten. Mit der Technik der Färbungen geht es ebenso, wie mit den Fixationsflüssigkeiten; diejenige Färbung, welche ein Autor für sehr geeignet hält, erscheint dem anderen ungeeignet, und die Angaben des einen Autors über die Anwendungsart dieser oder jener Färbung werden von anderen wieder verbessert, so dass der eine Farbstoff, in seiner Anwendung eben erprobt, bereits einem neuen Platz machen muss.

Nun ist es geradezu erstaunlich, mit welcher Auslegung gegen die Aufklärung der Histologie des Gewebes durch Färbungen zu Felde gezogen wird. Und doch ist fast die gesamte Histologie mit Hilfe der Färbung erschlossen worden, und doch benutzen diese Autoren, welche Ansichten äussern, aus denen hervorgehen müsste dass es ganz falsch ist, überhaupt zu färben, und dass man besser täte, alles ungefärbt zu beobachten, selbst alle möglichen Färbungen zu diagnostischen Unterschieden.

Bei den histologischen Untersuchungen der Geschwülste sind sehr verschiedene Färbungsmethoden zur Anwendung gekommen. Sehr geeignet habe ich die Flemmingsche Dreifärbungsmethode in der Modifizierung, wie sie von Nawaschin angewandt ist, gefunden. Ich habe gefunden, dass tierische Objekte sich bei dieser Färbung (in genügender Intensität angewandt) ebenso gut färben lassen, wie die pflanzlichen.

Die Färbungsmethode wird in folgender Weise angewandt:

Färbung (Safranin, Gentianaviolett, Orange-G). Nach Entfernung des Paraffin durch Terpentinöl und des letzteren durch Alkohol absolutus tritt sogleich Färbung ein in:

a) Safraninlösung:

gesättigte alkoholische Safraninlösung

Anilinwasser ana.

Durchgeschüttelt und durch Filter filtriert.

Anilinwasser = Aqu. dest. 100,0 +

Anilinöl = 3,0

In dieser Farblösung bleiben die Objektträger 6 bis 20 Stunden; Abspülen in Wasser, Entfärben in 70 proz. Alkohol, Abspülen in Wasser.

Feinberg. Die Erreger der Geschwülste.

b) Färbung in Gentianaviolettlösung:

Gentianaviolett 0,5—1,0	} hierin ein bis mehrere Minuten.
Aquae dest. 100,0	
Alcohol absol. 15,0	
Anilinöl 3,0	

Vor dem Gebrauch stets zu filtrieren.

Abspülen in Wasser. Entwässern in Alcohol absolutus und zuletzt erst Färbung in

c) Orange-G-Nelkenöllösung. Orange-G wird in Nelkenöl gelöst, so viel sich lösen lässt; in einigen Stunden klärt sich die Lösung und diese Lösung wird als Färbung benutzt (Nawaschin).

Man lässt diese Orange-G-Nelkenöllösung auf den gänzlich durch Alcohol absolutus entwässerten Objektträger fließen, hierbei gibt das Gentianaviolett die überflüssige Farbe an das Nelkenöl ab, während gleichzeitig das Orange-G langsam in die Plasmastruktur eindringt. Solange noch Wolken von Gentianaviolett (beim Schwenken des Präparates) abgehen, bleibt diese Nelkenöl-Orange-G-Lösung auf dem Objektträger (einige Minuten). Dann Abspülen mit Xylol. Einbetten in Kanadabalsam.

Man hat in der Nachprüfung meiner Befunde angegeben, dass das Plasma der Zelle bei der Orange-G-Färbung nicht eine graue, sondern eine Orangetinktion erhält, ferner, dass die Safranin-Gentianaviolett-färbung einmal rotviolett, dann violett und schliesslich auch rot die Kerne färbt. Die Anwendung derartiger Untersuchungsmethoden lassen nun von vornherein auch die Färbung als eine nicht sichere erscheinen; in jedem Falle muss ich hervorheben, dass die Orange-G-Färbung meist einen nur grauen oder einen graurötlichen Ton (im letzten Falle nämlich, wenn das Orange-G in nicht sorgfältiger Weise das Safranin nicht ausgezogen hat) besitzt. Was die verschiedenen Farbentöne von rotviolett und violett anbetrifft, die bei der Safranin-Gentianaviolett-färbung auftreten, so zeigen dieselben am deutlichsten bei einer völlig gleichmässigen Übung in derselben Geschwulst auch gleiche Farbentöne. Denn es ist selbstverständlich, dass bei einer schwächeren oder stärkeren Anwendung des Safranin-Gentianaviolett letzteres oder das Safranin, je nach der Anwendung einen etwas stärkeren Farbenton bedingt. Manche Einwände von Autoren, die dieser Färbung zur Nachprüfung meiner Befunde sich bedienten, stehen auf demselben Standpunkt, den man eine Zeitlang bei der Anwendung der Methylenblau-Eosinfärbemethode eingenommen hat, indem das eine Mal ein mehr violetter, das andere Mal ein mehr rötlicher Farbenton des Kernpunktes der Malaria-parasiten, je nach der Art der Mischung der beiden Farbstoffe, auftrat. Als schliesslich hierzu sich noch die Mitteilung gesellt hatte, dass bei der umgekehrten Mischung der Methylenblau-Eosin-farben eine völlig umgekehrte Färbung der Malariaparasiten eintrat, wollte man diese Färbung überhaupt nicht mehr als geeignet ansehen! Es ist nun natürlich, dass man sich stets bemühen muss, mit mehreren Färbemethoden die gleichen Resultate zu erreichen, aber es ist ebenso natürlich, dass die eine Färbemethode für dieses, jene für ein anderes Gewebe sich besser eignet!

Neben der Safranin-Gentianaviolett-Orange-G-Färbung scheint mir die Methylenblau-Eosinfärbemethode deswegen sehr geeignet, weil durch sie erstens der Nukleolus der Körperzellen blau gefärbt wird (Tafel III und VI—VII) und zweitens der Kernpunkt der Histosporidien rot tingiert werden muss, da wir ja wissen, dass die Methylenblau-

Eosinfärbung bei bestimmten Mischungen mit dem Kernpunkt der Protozoen überhaupt sehr schnell eine Verbindung eingeht, während der Kernpunkt der Protozoen sonst sich sehr schwer tingieren lässt. Bei sehr langer Einwirkung färbt er sich jedoch auch mit Safranin. Auch zur Unterscheidung der ölartigen plasmatischen Substanz der Histosporidien war diese Färbung sehr geeignet.

Die Methylenblau-Eosinfärbung bei den Gewebsschnitten erfordert jedenfalls eine besondere Übung, da sie auf der besonderen Mischung dieser Farbstoffe beruht. Schon bei gelegentlicher Besprechung der Methylenblau-Eosinfärbung habe ich angegeben, dass dieselbe nur anwendbar ist, wenn vorher die Objekte nicht mit Säuren fixiert worden waren. Am besten zeigte sich die differentielle Färbung von Nucleolus (blau) und Kernpunkt (rot) bei einfacher Fixation mit Alcohol absolutus.

Bei der Fixation mit Alkohol, die zur Färbung geeignet war, glaubte ich nun, dass die Güte der Präparate sehr beeinträchtigt werden würde, da die Zellen bei dieser Fixation ein viel weniger klares Bild, als bei der Fixation nach Flemming z. B. zu gewähren pflegten. Wenn man aber, wie ich das stets tue, den Tumor bei der Operation fixiert, so erhält man recht gute und übersichtliche (differentiell gefärbte) Präparate. Nach neuerer Untersuchung scheinen auch andere Fixationen zur differentiellen Färbung mit Methylenblau-Eosin nicht ungeeignet zu sein.

Die Objekte werden in Alc. abs. sofort bei der Operation fixiert; nach mehrmaligem Umbetten in Alc. abs. innerhalb 24 Stunden werden die Stückchen in Chloroform-Alkohol (24 Stunden), dann in Chloroform (24 Stunden) gebracht, dann durch Zusetzen von Paraffin umgeben. Die Schnitte sind zur Kontrolle teils sehr dünn, teils etwas dicker anzufertigen.

Nach dem Aufkleben derselben werden die Objektträger, wie üblich, mit Xylol und letzteres mit Alc. abs. abgespült, sodann der Alc. abs. durch Übergießen mit Aqua dest. gänzlich ausgezogen, endlich auf die Objektträger die Methylenblau-Eosinmischung ausgegossen. Um die drei Farbstoffe, erstens „Methylenblau“, zweitens „Eosin“ und drittens „Rot aus Methylenblau“, bei einer Mischung von Methylenblau-Eosin zu erhalten, ist jedoch notwendig, dass das Methylenblau eine gewisse Alkaleszenz besitzt, so dass der rote Farbstoff aus dem Methylenblau bei einem Zusatz von Eosin zu demselben ausfällt. Wie stark der Alkaleszenzgrad des Methylenblau hierbei sein muss, haben verschiedene Autoren bereits angegeben (Ziemann, Nocht). Ich selbst pflege eine 1–1½prozentige Methylenblaulösung mit einem Zusatz von 1 g Borax zu versehen und diese Lösung mehrere Male in einem Intervall von ein bis zwei Tagen zu erhitzen. Das Rot aus Methylenblau pflegt sich dann, besonders noch, wenn die Lösung einige Wochen alt wird, zur Genüge zu lösen. Als Methylenblau ist das Methyl. medicinale purissimum, als Eosin das Eosin B. A. (Farbwerke Meister, Lucius & Brüning, Höchst a. M.) am geeignetsten. Zur Mischung nehme ich 1 ccm der Methylenblaulösung mit 3 oder 4 ccm einer 1promill. Eosinlösung. Das bei dieser Mischung sich bildende Häutchen wie Farbstoffniederschläge bleiben schwimmend auf der Oberfläche des Objektträgers, so dass das Präparat bei nachherigem Abspülen mit Wasser ganz sauber ist. Nach 5–10 Minuten langer Färbung wird das Präparat mit Wasser abgespült und eventuell noch mit schwacher Eosinlösung etwas nachgefärbt. Dann lässt man das Präparat zur Aufhellung noch ¼–1 Stunde in Aqua dest. liegen. Es empfiehlt sich schon jetzt, das Präparat unter dem Mikroskop durchzusehen. Das Wasser wird nun mit Äther abgespült, wobei besonders darauf zu achten ist, dass durch die schnelle Verdunstung des Äthers das Präparat nicht trocken wird, da es sonst unbrauchbar ist. Auf das Abspülen des Wassers mit Äther und des

Äthers mit Xylol muss daher eine gewisse Vorsicht verwandt werden (Einbettung in Kanadabalsam).

Eine ausführliche Beschreibung anderer angewandter Färbungsmethoden erübrigt sich, da dieselben nur zur Feststellung einzelner Tatsachen (Kontrolle) angewandt wurden und allgemein bekannt sind.

Die Färbungen der Schnitte, die von den untersuchten Wassertieren angefertigt wurden, sind in der gleichen Weise erfolgt, wie die Gewebstückchen der Tumoren; über die Fixation derselben, die mit einer gleichen bzw. ähnlichen Flüssigkeit (Flemmingschen Lösung) angestellt wurden, und über die Art dieser Fixation habe ich schon im Text bei Gelegenheit der Studien über die Untersuchung des Inhaltes von Cyclopiden und Daphniden gesprochen.

Literatur-Verzeichnis.

- Albrecht, Diskussionsberichte zu dem Vortrage von L. Feinberg. Verhandlungen des XXII. Kongr. f. innere Medizin 1905. S. 486.
- Altmann, R., Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1894.
- , Über Kernstruktur und Netzstrukturen. Archiv für Anat. und Entwicklung. 1892. S. 223.
- Arnold, J., Über die feinere Struktur der Zellen. Arch. für path. Anatomie. Bd. 77. 1879.
- Auerbach, L., Organologische Studien. Breslau 1874.
- , Zur Kenntnis der tierischen Zellen. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akad. d. Wissensch. Berlin 1890.
- , Über einen sexuellen Gegensatz in der Chromatophilie, der Keimfleckssubstanzen nebst Bemerkungen zum Bau der Eier und Ovarien niederer Wirbeltiere. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akad. d. Wissensch. Berlin 1891.
- Balliani, Leçons sur les Sporozoaires d. J. Microgr. Paris 1884.
- Behla, Zentralblatt f. Bakteriologie 1898 Bd. XXII.
- , Zeitschrift für Medizinalbeamte. 1901.
- Bignami, J., Die Tropenfeber und die Sommer- und Herbstfeber der gemässigten Klimata. Centralbl. f. Bakt.- u. Parasitenkunde. 1899. Nr. 18 u. 19. Bd. 24, S. 650.
- Bichat, Anatom. générale. Paris 1821.
- Birsch-Hirschfeld, Centralblatt f. Krankh. d. Harn- und Geschlechtsorgane. Bd. I. 1894.
- Blochmann, Mikrosk. Tierwelt des Süsswassers. Hamburg 1894.
- , Über die Kernteilung bei Euglena. Biolog. Centralblatt. 1894. Bd. 14, S. 194—197.
- Blum, Archiv für path. Anatomie. 1905.
- Boas, Statistisch klinische Studien an 200 Fällen von Krebs des Magendarmkanals. XVIII. Kongress f. innere Medizin 1900.
- Börner, C., Untersuchungen über Hämosporidien. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. 1901, Bd. 69.
- Borrel, Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans l'Épithélioma.
- , Evolution cellulaire et parasitisme dans l'épithélioma. Montpellier 1892.
- , Les Théories Parasitaires du Cancer. Annales de l'Institut Pasteur 1901.
- Borrmann, Grenzgeb. f. Chir. u. innere Medizin. Bd. VI. 1900.
- , Das Wachstum der Verbreitungswege des Magencarcinoms. Jena 1901.

- Borst, Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung, sowie bei dem Wachstum der Geschwülste. Würzburger Verh. N.F. S. 31 Nr. 1.
 —, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.
- Bra, Arch. prov. de med. 1900, No. 9.
- Brass, A., Biolog. Studien. Die Organisation der tierischen Zelle. Halle 1883 bis 1884. S. 179.
- Bütschli, O., Einige Bemerkungen über gewisse Organisationsverhältnisse der Cilioflagellaten und der Noctiluca. Morph. Jahrb. 1885.
 —, Über die sog. Zentralkörper der Zelle. Verh. Naturh. Med. Ver. Heidelberg 1887. V.F. V. 4, S. 595.
 —, Kleine Beiträge zur Kenntnis einiger mariner Rhizopoden. Morph. Jahrb. Bd. 11. 1855.
 —, Beiträge zur Kenntniss d. Flagellaten nsw. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. XXX. 1878. S. 205.
 —, H. G. Browns Klassen und Ordnungen des Tierreichs.
 I. Band: Protozoen.
 I. Abteilung: Sarkodina u. Sporozoa. Leipzig u. Heidelberg 1880—82.
 II. „ Mastigophora. Ebendas. 1883—87.
 III. „ Infusoria und System der Radiolaria. Ebendas. 1887 bis 1889.
 —, Kleine Beiträge zur Kenntnis der Gregarinen. Zeitschrift f. wissensch. Zoologie. 1881. Bd. 35, S. 384.
 —, Über den Bau der Bakterien. Leipzig 1890.
- Carnoy, B., La Biologie cellulaire. I. Heft. Paris 1884.
- Celli, A., I. Jahresbericht, erstattet in der ersten Sitzung der italienischen Gesellschaft zur Erforschung der Malaria. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1899. Bd. 25, S. 887.
 —, II. Jahresbericht. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1900. Bd. 27, S. 395.
 —, Die Malaria nach den neuesten Forschungen. Wien (Urban u. Schwarzenberg). Übersetzt von F. Kerschbaumer. 1900.
 —, Über Immunität gegen Malariainfektion. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1900. Nr. 3, S. 107.
 —, Beitrag zur Kenntnis der Malariaepidemiologie vom neuesten ätiologischen Standpunkte. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 1900. S. 530. Bd. 28.
 —, Nochmals über Immunität gegen Malariainfektion. Centralbl. für Bakt. und Parasitenkunde. 1901. Nr. 7. Bd. 29.
- Cohnheim, Virch. Arch. Bd. 67.
 —, Allgemeine Pathologie, Bd. I.
- Cruveilhier, Anatomie pathologique. Paris 1864. Bd. V.
 —, Essai sur l'Anatomie pathologique. 1816.
- Doflein, F., Fortschritte auf dem Gebiete der Myxosporidienkunde. Zoolog. Zentralbl. 1899. Bd. 6, S. 361.
 —, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger nach biolog. Gesichtspunkten dargestellt. Jena 1901.
 —, Studien zur Naturgeschichte der Protozoen: Über Myxosporidien. Zool. Jahrb. Anat. 1898. Bd. 11, S. 281.

- Feinberg, L., Über Amöben und ihre Unterscheidung von Körperzellen. Fortschritte der Medizin. 1899. Heft III.
- , Über den Erreger der krankhaften Auswüchse des Kohls. Berichte der deutschen botan. Ges. 1901. Heft 9.
- , Über die Unterscheidung des Kerns der Pflanzenzelle von dem Kern der einzelligen tierischen Organismen. Berichte der deutschen botan. Ges. 1901. Heft 5.
- , Über den Bau der Ganglienzelle und über die Unterscheidung ihres Kerns von dem Kern der einzelligen tierischen Organismen. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. 1902. Heft 6.
- , Über den Bau der Hefezelle und über ihre Unterscheidung von einzelligen tierischen Organismen. Berichte der deutschen botan. Ges. 1902. Bd. XX. Heft 9.
- , Über den Bau der einzelligen tierischen Organismen und über ihre Unterscheidung von den Körper- und Pflanzenzellen. Berl. klin. Wochenbl. 1902. Nr. 24.
- , Über den Erreger der krankhaften Auswüchse des Kohls. Deutsche med. Wochenschrift. 1902. Nr. 3.
- , Zur Lehre des Gewebes und der Ursache der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschrift. 1902. Nr. 11.
- , Über die Anwendung der Methylenblau-Eosin-Färbemethode in den Gewebsschnitten, speziell in den Krebsgeschwülsten. Berl. klin. Wochenbl. 1902. Nr. 45.
- , Über das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschrift. 1903. Nr. 4.
- , Über den verschiedenartigen Bau des Zellkerns bei höheren und niederen Organismen. Wiener klin. Rundschau. 1903.
- , Über die Erreger der Krebsgeschwülste der Menschen und Säugetiere. Vortrag, gehalten in der „Ges. f. innere Medizin“ zu Wien am 22. Oktober 1903. Wiener klin. Wochenschrift Nr. 45 u. 46.
- , Das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste unter Berücksichtigung des Baues der einzelligen tierischen Organismen. Berlin, Aug. Hirschwald. 1903.
- , Über die Erreger der bösartigen und gutartigen Geschwülste und über Massnahmen zur Verhütung der Infektion mit denselben. Vortrag, gehalten in der Phys. Ges. zu Berlin am 10. Februar 1905.
- , I. Über die feinere Histologie der gutartigen und bösartigen Epithelgeschwülste. II. Über die Ätiologie der gutartigen und bösartigen Epithelgeschwülste. Verhandlungen des XXII. Kongresses für innere Medizin. 1905. S. 480—486.
- , Über die Verhütung der Infektion mit den Erregern der Krebsgeschwülste. F. C. W. Vogel. Leipzig 1905.
- Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl. Jena 1903. S. 6—8.
- Finkelburg, Centralblatt f. allg. Gesundheitspflege. 1894. Heft 7 u. 8.
- Finger, Zum gehäuftem Vorkommen von Krebsen. Zeitschrift für Medizinalbeamte. Heft 9. 1902.
- Flemming, W., Zellsubstanz, Kern und Kernteilung. Leipzig 1882.
- , Neue Beiträge zur Kenntnis der Zelle. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 29. 1887. S. 446.
- , Über Unsichtbarkeit lebender Kernstrukturen. Anatom. Anz. Bd. 7. 1892.
- Foa, Über die Krebsparasiten. Centralbl. f. Bakt. 1892. Bd. XII.

- Foa, Sur les parasites et sur l'histologie pathologique du cancer. Arch. italiennes de Biol.
- , Sopra alcuni corpi inclusi nelle cellula cancerose. Gazzetta medica di Torino. Nr. 36.
- , Centralblatt f. Bakt. u. Parasitenkunde. Bd. XII. Nr. 6.
- , Archivio per le scienze mediche. Torino 1892.
- Fromann, R., Zur Lehre von der Struktur der Zellen. Jenaische Zeitschrift für Naturw. 1875. Bd. 9. N. F. S. 280.
- , Die Zelle. Leipzig 1900.
- Gaylord, The American Journ. of the med. sciences. Mai 1901. Vol. 121. No. 5.
- Golgi, C., Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nelle febbre terzana. Arch. p. l. scienze med. Bd. 13. 1889.
- , Sulle febbri intermittenti malariche a lunghi intervalli. Arch. p. l. scienze med. 1890. Bd. 14.
- , Über die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschrift. 1892. Nr. 29—32.
- Graf, Archiv für klin. Chirurgie. 1895. S. 144.
- Grassi, B., Rapporti tra la malaria e peculiari insetti. Rend. Acc. Lincei. cl. sc. fis. mat. nat. Bd. 7. ser. 5. fasc. 7. September 1899.
- , Le recenti scoperte sulla malaria eposte in ferma popolare. Rivista di scienze biologiche. fasc. 7. Juli 1899.
- , Studi di un zoologo sulla malaria. Atti R. Accad. dei Lincei. Mem. Cl. sc. fis. ecc. ser. 5. Bd. 3. Anno CCXCVI. 1900.
- , Die Malariastudien eines Zoologen. Jena 1901.
- , Batianelli, G., e A. Bignami, Coltivazione delle semilune malariche dell'uomo nell' Anopheles claviger Fabr. Rend. R. Accad. dei Lincei. Roma 1898 p. 313—314.
- —, Ciclo evolutivo delle semilune nell' Anopheles claviger ed altri studi sulla malaria etc. Atti Soc. per gli studi della malaria. 1899. Bd. I.
- , e Dionisi, A., Il ciclo evolutivo degli emosporidi. Rend. R. Accad. dei Lincei. Roma ser. 5. Bd. 7. 1898. Jan. S. 308.
- , u. Schewiakoff, Beitrag zur Kenntnis d. Megastoma entericum. Zeitschr. f. wissensch. Zoolog. 1884.
- Gruber, G., Über Kern und Kernteilung der Protozoen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. 1884. Bd. 40.
- , Studien über Amöben. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. 38. Leipzig 1884. S. 375.
- , Über einige Rhizopoden aus dem Genueser Hafen. Ber. d. Naturf.-Ges. zu Freiburg i. B. Bd. II. 1888.
- , Die Teilung der monothalamen Rhizopoden. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. Bd. XXXVI. 1882. S. 104.
- Guelliot, La compagnon du cancer. Univers. Association franç. de chirurgie Procès verb. 1894.
- , La transmission du cancer. Univers. Association franç. de chirurgie Procès verb. 1896. XX. p. 234.
- Haecker, V., Das Keimbläschen, seine Elemente und Lageveränderungen:
I. Teil: Arch. f. mikroskop. Anat. 1893. Bd. 41. S. 472.
II. Teil: Arch. f. mikroskop. Anat. 1894. Bd. 42.

- Haecker, V., Die Vorstadien der Eireifung. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 45. 1895.
- v. Hansemann, Kritische Bemerkungen über die Ätiologie der Carcinome. Berl. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1.
- , Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902. II. Aufl.
- , Was wissen wir über die Ätiologie der Krebse? Sitzungsberichte der Berl. mediz. Gesellschaft vom 8. März 1905.
- Hansen, Compt. rend. d. trav. du labor. de Carlsberg. 1886. p. 126.
- Haveland, Über den Einfluss von Ton und Kalkstein auf die geograph. Verbreitung des Krebses unter den Frauen in England und Wales (nach Finger).
- Heidenhain, H., Über Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker. 1892.
- Heimann, Archiv f. klin. Chir. Bd. 57. Heft 4.
- , Deutsche med. Woch. 1901. Nr. 24.
- Heitzmann, C., Untersuchungen über das Protoplasma. Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. Wien 1873. Bd. 67. Heft 1—5.
- Henle, J., Zur Entwicklungsgeschichte der Crystallinse und zur Teilung des Zellkerns. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 20. 1882. S. 413.
- Hertwig, R., Über Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung vom Actinosphaerium Eichhorni. Verh. d. Bayer. Akad. d. Wissensch. 2. Klasse. Abt. 3. 1898. Bd. 19.
- , Studien über Rhizopoden. Jenaer Zeitschr. f. Naturwissenschaft. 1877. S. 331.
- , Physiol. Degenerat. bei Protozoen. Sitzungsber. d. Ges. Phys. München. 1900. Heft 1.
- , Über Microgromia socialis. Arch. f. mikrosk. Anat. 1874. S. 1.
- , Der Organismus der Radiolarien. Jena 1879.
- , Über die Konjugation der Infusorien. Kgl. Bayer. Akad. d. Wissensch. II. Klasse. Bd. 17.
- Hertwig, O., Beiträge zur Kenntnis der Bildung, Befruchtung und Teilung des tierischen Eies. Morph. Jahrbücher Bd. I. 1875.
- , Die Zelle und das Gewebe. Jena 1883.
- , Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Jena 1902. VII. Aufl.
- Hirsch, Historisch-geographische Pathologie. 1886. 2. Bearbeitung. 3. Abteilung.
- Jackson, The incidence of cancer. British med. Journal (25. Oktober 1899).
- Keuthen, J., Über die Kernteilung bei Euglena. Zeitschr. f. wiss. Zool. 1895. Bd. 60.
- Kelling, Verhandl. der deutschen Naturforschergesellschaft. Breslau 1904.
- Klimenko, W., Eine Nachprüfung der Arbeit Feinbergs über seine Krebsparasiten. Beitrag zur Frage über die Einschlüsse in und zwischen den Krebszellen. Centralbl. f. allgem. Patholog. 1902. XIII. Nr. 21.
- v. Kölliker, Beiträge zur Kenntnis niederer Tiere. Über die Gattung Gregarinen. Zeitschr. f. wiss. Zoolog. Bd. I. 1898. S. 1—17.
- Krompacher, Die mehrfache indirekte Kernteilung. Wiesbaden 1895.
- Labbé, A., Recherches zoologiques, cytologiques et biologiques sur les coccidies. Arch. Zool. expér. sér. 3. Bd. 4. 1896.
- , Sur la coexistence, chez le même hôte d'une Coccidie oligosporée et polysporée. C. R. Acad. Sc. Paris 1894. S. 537.

- Labbé, A., Sur la morphologie et la classification des Coccidies. C. R. Acad. Sc. Paris 1894.
- , *Bananella laczei*, genre nouveau de Coccidies oligosporée. Arch. Zool. expér. 1895. Bd. 3. S. 15.
- , Recherches zoologiques, cytologiques et biologiques sur les Coccidies. Arch. Zool. expér. 1897. Bd. IV. p. 517.
- , A propos de la découverte d'un prétendu stade flagellé chez les Coccidies. C. R. Soc. biol. Paris 1897. Bd. 5. S. 509.
- , Recherches zoologiques et biologique sur les parasites endoglobulaires du sang des vertébrés. Arch. zool. expér. sér. 3. 1894. Bd. 2.
- , Sporozoa. Das Tierreich. Eine Zusammenstellung und Kennzeichnung der rezenten Tierformen. Berlin 1899. Lief. 5.
- Lebert, Physiologie pathologique. Paris 1845.
- , Virch. Arch. Bd. III. 1851.
- , Gallertkrebs der Leber. Virch. Arch. Bd. 4. 1852.
- Leydig, F., Beiträge zur Kenntnis des tierischen Eies im unbefruchteten Zustande. Zool. Jahrbücher. Abt. f. Anat. u. Ontog. Bd. 3. Heft 2. 1888.
- List, Th., Beiträge zur Chemie der Zellen und des Gewebes (Über die Färbung tierischer Gewebe mit Berlinerblau). Arbeiten aus der Zoolog. Station zu Neapel. Bd. XII. Heft 3. 1897. S. 477.
- Loeb, Über das Wachstum des Epithels. Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Halle a. S. 1902.
- , Further Investigations in Transplantation of Tumors, The Journal of Medical Research. Volume VIII. No. 1.
- Lönnberg, E., Kernstudien. Verh. d. Biol. Vereins in Stockholm. Bd. IV. Nr. 11. 1892.
- Marchand, J., Über Gewebswucherung u. Geschwulstbildung mit Rücksicht auf die parasitäre Ätiologie der Carcinome. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 39 und 40.
- Marchiafava und Celli, Annals d'Agricoltura. 1885.
- Maeder, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 1900. Bd. 32.
- Mesnil, F., et Caullery, M., Sur trois sporozoaires parasites.
- , Sur le genre Aplosporidium (nov.) et l'ordre nouveau des Aplosporidies. C. R. Soc. Biol. Paris. Sér. XI. T. I. p. 789.
- , Sur les Aplosporidies, ordre nouveau de la classe des Sporozoaires. C. R. Acad. Sc. Paris. T. 129. p. 616.
- , F. et Marchoux, E., Sur un Sporozoaire nouveau (*Coelosporidium chydoricola* n. g. n. sp.) intermédiaire entre les Sarcosporidies et les Amoebidium Cienkowsky. C. R. Acad. Sc. Paris. T. 125. 1897. p. 323 et C. R. Soc. Biol. Paris. Sér. X. T. IV. 1897. p. 829.
- Metzner, R., *Megastoma entericum* Grassi, aus dem Kaninchendarm. Zeitschr. f. wissensch. Zoolog. 1901. Bd. 70.
- , Untersuchungen an *Coccidium cuniculi*. I. Teil. Arch. f. Protistenkunde. 1903. II. Bd. S. 13.
- Montgomery, Comparative Cystological studies with especial regard to the Morphology of the Nucleolus. Journal of Morph. Vol. XV. 1893. p. 267.
- Müller, J., Die krankhaften Geschwülste. Berlin 1838.

- Navaschin, Betrachtungen über den feineren Bau und Umwandlungen von Plasmodiophora Brassicae Weron. im Laufe ihres intracellulären Lebens. Flora 1899. S. 405.
- Nicolai, Korresp.-Blatt des allg. ärztl. Vereins v. Thüringen. 1897. Heft 1.
- Nocht, Zur Färbung der Malariaparasiten. Centralbl. f. Bact. I. Abt. Bd. 24. S. 839.
- Nösske, Untersuchungen über die als Parasiten gedeuteten Zelleinschlüsse in Carcinomen. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1902. Bd. 64. S. 332.
- Obst, P., Untersuchungen über das Verhalten der Nucleolen bei der Eibildung einiger Mollusken und Arachnoiden. Zeitschr. f. wissenschaft. Zoolog. 1899. Bd. 66.
- Orth, J., Die Morphologie der Krebse. Sitzungsberichte der Berl. mediz. Gesellschaft vom 1. März 1905.
- Petersen, W., Beiträge zur klinischen Chirurgie. Bd. 32 u. 34.
- Pfeiffer, L., Die Protozoen als Krankheitserreger. 2. Aufl. Jena 1891.
- , Die örtlichen Verhältnisse des Carcinoms in Thüringen am 15. Sept. 1900. Korresp.-Blatt des allg. ärztlichen Vereins von Thüringen. 1900. Nr. 11.
- Pfeiffer, R., Die Coccidienkrankheit der Kaninchen. Berlin 1882. Beiträge zur Protozoenforschung. I.
- Pfitzner, Zur morphologischen Bedeutung des Zellkerns. Morph. Jahrb. Bd. 11. 1885.
- Prowaczek, S., Referat. Wien. klin. Wochenschr. 1903.
- , Erwiderung auf den Artikel „Über die Erreger der Krebsgeschwülste“ von L. Feinberg. Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 48.
- Rahts, Über die Häufigkeit der Todesfälle an Neubildungen im Deutschen Reich. Medizin. stat. Mitteil. a. d. Kais. Gesundheitsamt. 1901. Bd. VI.
- Reiche, Verbreitungsverhältnisse des Karzinoms. Deutsch. med. Woch. 1901. Nr. 24.
- Rhode, Ganglienzellen und Neuroglia. Arch. f. mikroskop. Anat. 1896. Bd. 47. S. 136.
- , Untersuchungen über den Bau der Zelle. I. Kern und Kernkörper. Zeitschrift f. wissenschaft. Zool. 1903. Bd. 73. S. 794.
- Rhumbler, L., Zeitschrift f. wiss. Zool. 1893. Bd. 55.
- , „ „ „ „ 1894. Bd. 57.
- , „ „ „ „ 1896. Bd. 61.
- Ribbert, Histogenese des Carcinoms. Archiv f. path. Anatomie. Bd. 135. 1894.
- , Histogenese u. Wachstum des Carcinoms. Archiv für path. Anatomie. Bd. 111. 1895.
- , Entstehung der Geschwülste. Dtsch. med. Wochenschrift. 1895. Nr. 14.
- , Entstehung der Geschwülste. Dtsch. med. Wochenschrift. 1896. Nr. 11.
- , Die Entstehung des Carcinoms. F. Cohen. Bonn 1905.
- Rindfleisch, Lehrbuch der path. Gewebslehre. I. Aufl.
- Ruffer, Brit. med. Journal. 1892. p. 993.
- et Walker, The Journal of Path. and Bact. Oktober 1892.
- et Plimmer, Journal of Path. and Bact. Londres. Juni 1893.
- Russel, The characteristic organismen of cancer. Brit. med. J. 1890. J. I.

- Sawtschenko, Bibliotheca Medica. 1895. Abt. D. Heft IV.
- , Arch. russes de Path. 1898.
- , Centralblatt f. Bact. u. Parasitenkunde. Vol. XI. Nr. 16, 17 u. 18.
- Schaudinn, F., Über Kernteilung bei *Amoeba cristalligera* Gruber. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akademie d. Wissenschaften. 1894. S. 1029.
- , Über den Zeugenkreis der *Paramoeba-Eilhardi*. Sitzungsber. d. Kgl. Pr. Akademie d. Wissenschaften. 1896.
- , Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. Zool. Jahrb. Abt. Anat. 1900. Bd. 13.
- , Studien über krankheitserregende Protozoen. 11. *Plasmodium vivax* (Grassi und Feletti), der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. Arb. a. d. Kais. Reichsgesundheitsamt. Bd. XIX. Heft 2. 1902. S. 170.
- und Siedlecki, M., Beiträge zur Kenntnis der Kokzidien. Verh. d. deutsch. Zoolog. Ges. 1897. S. 162.
- Scheel, C., Beiträge zur Fortpflanzung der Amöben. Festschrift zum 70. Geburtstag von Carl v. Kupffer. Jena 1899.
- Schewiakoff, W., Über einige ekto- und entoparasitische Protozoen der Cyclopiden. Bull. Soc. Imp. Nat. Moscou 1893. S. 1–29 u. 1893.
- Schuberg, A., Bemerkungen zu einigen Beobachtungen Feinbergs an mit Coccidien angefüllten Darmcysten von Kaninchen. Archiv für Parasitenkunde. 1904.
- Schuchard, B., Beispiele von häufigerem Vorkommen von Krebs in einzelnen Lokalitäten. Korresp.-Bl. d. allg. ärztl. Vereins in Thüringen. XXIII. Nr. 9 und XXVIII. Nr. 5 u. 6.
- Schmitz, Sitzungsber. d. niederrhein. Gesellsch. f. Natur- u. Heilkunde. Bonn 1875.
- Schulze, F. R., Rhizopodenstudien. Arch. f. mikroskop. Anat. 1875. S. 329–583.
- , Rhizopodenstudien. Arch. f. mikroskop. Anat. 1874. Bd. 10. S. 94 u. 377.
- Schütt, F., Die Peridinäen der Planktonexpedition der Humboldtstiftung. Kiel und Leipzig 1895.
- Schwarz, F., Die morphologische und chemische Zusammensetzung der Protoplasma. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 1887. Bd. 5.
- Sjöbring, Über Krebsparasiten. Arch. f. klin. Medicin. 1892. Bd. 65.
- , Centralbl. f. Bact. 1900. Nr. 4.
- Soudakewitsch, Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde. Vol. XIII. 1893. Nr. 14–15.
- , Annales de l'Institut Pasteur. T. VI. No. 3 et 8.
- Stauffacher, H., Eibildung und Furchung bei *Cyclas cornea*. Deutsche Zeitschr. f. Naturwiss. Bd. XXVIII. 1894.
- Strassburger, Zellbildung und Zellteilung. Jena 1876.
- , Botanisches Praktikum. Jena 1902.
- Stempel, Archiv f. Parasitenkunde. Dritter Band. 1903.
- Stroebe, Celluläre Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Beiträge zur path. Anatomie von E. Ziegler. Bd. XI. 1891.
- Tellyesniczky, K., Zur Kritik der Kernstrukturen. Arch. f. mikr. Anat. 1902. Bd. 60. S. 681.
- , Über die Fixierungs- (Härtungs-) Flüssigkeiten. Arch. f. mikr. Anat. 1898. Bd. 52. S. 202.
- Thiersch, Der Epithelialkrebs. Leipzig 1865.
- Tilman, Teer-, Russ- und Tabakkrebs. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1880. Bd. 13.

- Unna, P. G., Anwendung und Resultate der neuen, von mir modifizierten Pappenheimschen Färbungsmethode (Methylgrün- und Pyrenninmethode. Vortrag (Hamburger ärztl. Verein, 1. Juli 1902).
- , Eine Modifikation der Pappenheimschen Färbung auf Granoplasma. Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. 35. 1902. S. 76.
- Virchow, R., Die endogene Zellenbildung am Krebs. Arch. f. path. Anat. 1851. Bd. II.
- , Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses nebst Bemerkungen über Fettbildung im tierischen Körper und path. Resorption. Arch. f. path. Anat. 1849. Bd. I.
- , Die krankhaften Geschwülste.
- , Cellularpathologie und Onkologie.
- Waldeyer, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 22. 1883.
- , Arch. für path. Anat. Bd. 44. 1868.
- , Volkmanns Samml. klin. Vorträge. Nr. 33.
- Zacharias, E., Über den Zellkern. Botan. Ztg. 1882. S. 639.
- , Über Eiweiss, Nuclein u. Plastin. Botan. Ztg. 1885.
- , Beiträge zur Kenntnis des Zellkerns und der Sexualzellen. Bot. Ztg. 1887. Bd. 45.
- Zettnow, Romanowskis Färbung bei Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. 1899. Bd. 30.
- Ziegler, Über die Beziehungen des Traumas zu den malignen Geschwülsten. Münch.-med. Wochenschr. 1895.
- , Lehrbuch d. allgem. path. Anatomie. 10. Aufl. 1901.
- Ziemann, H., Über Blutparasiten bei heimischer und tropischer Malaria. Centralbl. f. Bact. 1896. Nr. 18 u. 19. S. 653.
- , Über Malaria- und andere Blutparasiten, nebst Anhang: Eine wirksame Methode der Chromatin- und Blutfärbung. Jena 1898.
-

Tafelerklärung für den Atlas

(Band II).

Sämtliche buntfarbigen Abbildungen sind, mit geringer Ausnahme (z. B. Fig. 22 Tafel VI—VII und Fig. 41 Tafel XII—XIII), nach Original-Dauerpräparaten angefertigt worden. Von angewandten Färbungen sind die Dreifärbung Safranin, Orange G., Gentianaviolett und auch für Tafel V und für vereinzelte Abbildungen die Methylenblau-Eosinfärbung besonders zu nennen (vgl. Untersuchungsmethoden). Ich habe auf fast allen Tafeln die Kerne des Gewebes in violetter Färbung dargestellt, um die Übersicht klarer zu gestalten, obgleich die Präparate manchmal nur mit Safranin gefärbt sind; natürlich habe ich mich durch Nachfärbung stets davon überzeugt, dass die Gewebszellkerne bei richtiger Färbung mit Gentianaviolett genau diesen Farbenton erhielten. Die bei der Färbung mit Safranin verschieden zutage tretenden Nuancen in der Rotfärbung, z. B. bei den Parasitenkernen, der ölartigen Substanz des Protoplasmas und den Zerfallsprodukten (glänzende Körperchen) der Histosporidien habe ich mich bemüht, getreu den Präparaten wiederzugeben.

Was die Vergrößerungen anbetrifft, mit denen die Abbildungen dargestellt sind, so sind sämtliche Figuren der Tafel I—XVII mit Ocular 2 (Immersion Leitz), sowohl mit Hilfe des Zeichenapparates, als auch frei nach dem Auge (infolge der längeren Übung) dargestellt worden. Die Figuren der Tafel XVIII—XIX sind mit Ocular 2, Linse 6 entworfen worden, zur Zeichnung der einzelnen Zellbestandteile aber die Immersion zu Hilfe genommen. Bei Tafel XX—XXI sind verschiedene Vergrößerungen gebraucht worden. Für Fig. 1—4, 6 u. 10 Ocular 2 oder 4, Linse 4, für Fig. 5 u. 7—9 Ocular 2, Linse 2, und für Fig. 3a u. b, 5a u. b, 9a und 10a Ocular 2 Immersion. Man erkennt die Stärke der Vergrößerung sofort an der Grösse der Kerne des Gewebes (bei sehr schwacher Vergrößerung, z. B. bei Fig. 5 u. 7—9, erscheinen die Kerne nur als Punkte). Die Figuren der Tafel XXII—XXIII sind wieder (mit Ausnahme der Fig. 1, Ocular 2, Linse 4) sämtlich mit der Immersionslinse, Ocular 2, entworfen worden.

Tafel XXIV stellt den Durchschnitt eines Cyclopiden dar; den Eidotter und die Eizellen habe ich mit zur Darstellung gebracht, weil sie auch bei der oberflächlichen Betrachtung von Cyclopiden am meisten in die Augen fallen (Ocular 2 Linse 4). Die auf Tafel XXV enthaltenen Abbildungen sind grösstenteils nicht durch Dauerpräparate hergestellt, sondern so wie ich dieselben bei vereinzelten Cyclopiden (ungefärbt Fig. 5—12b) beobachten konnte; die Figuren dieser Tafel sind durch Linse 6 und Ocular 2 unter Zuhilfenahme der Immersion gezeichnet.

Tafel I.

Verschiedenheit der Kerne der Protozoen und der Gewebszellen
(Anwendung der Methylenblau-Eosin-Färbungsmethode).

Fig. 1—8. Protozoen.

Fig. 1. Kleine Amöben (aus Gartenerde gewonnen). a) mit lappigen Fortsätzen, b) ohne Bewegung).

Fig. 2. Dieselben Amöben in eingekapseltem Zustand. a) der Inhalt der Zelle fast ganz von der Kapsel zurückgezogen, b) die Zelle noch mit der Kapsel in Zusammenhang.

Fig. 3. Flagellaten aus einem Sumpfe von Halensee b. Berlin.

Fig. 4. Grössere Amöben aus einem Sumpfe von Halensee b. Berlin.

Fig. 5 u. 6. Sporozoen im Gewebe.

Fig. 7. Coccidie aus dem Darm von Kaninchen.

Fig. 8a. Malariaparasit vom Menschen.

Fig. 8b. Malariaparasit (Tertiana) vom Menschen.

Fig. 8c. Blutparasit der Vögel (Haemoproteus).

Fig. 9—14. Metazoenzellen und Pflanzenzellen.

Fig. 9 u. 10. Zylinderzellen.

Fig. 11. Flimmerzellen.

Fig. 12. Ganglienzelle vom Ganglion Gasseri des Menschen.

Fig. 13. Pflanzenzellen von *Vicia Faba*.

Fig. 14. Geschwulstzellen vom menschlichen Körper.

Tafel II—III.

Bau, Entwicklung und Heranwachsen der Histosporidien bei der ersten Hauptform.

Fig. 1a. Histosporidium, wie es in seiner Sporozoitenform aus dem Wasser in den Körper von Mensch und Säugetier eindringt.

Fig. 1b. Die ersten kleinen, im Gewebe anzutreffenden Histosporidienformen (charakteristischer Bau).

Fig. 2—5. Allmähliches Heranwachsen der Histosporidien.

Fig. 6. Teilung des Kernpunktes.

Fig. 7. Zwei Parasiten nach Vermehrung durch direkte Teilung.

Fig. 8—10 u. 12. Heranwachsen der Histosporidien, Verdickung der Kernmembran und Vermehrung der Kerne durch direkte Teilung.

Fig. 11 u. 13. Ähnliche Parasiten bei und nach der Teilung.

Fig. 14—16. Heranwachsen der Parasiten, Verschmälerung der Zellmembran, Vergrößerung des oder der Kernpunkte.

Fig. 17. Vergrößerung des Kernpunktes; Zunahme des Protoplasmas.

Fig. 18—26. Erhebliches Heranwachsen der Parasiten; Entstehen junger Parasitenformen im Innern der Zellen.

Fig. 18—22. Die Sprossung kleiner chromatischer Kügelchen aus der Mutterkugel und Verteilung derselben im Protoplasma.

Fig. 18. Beginn einer solchen Sprossung im oberen Teil der Parasitenzelle und Auflösung einer chromatischen Kugel zur Bildung junger Formen im unteren Teil der Parasitenzelle.

Fig. 23—26. Volumenzunahme; Bildung von Protoplasma und Zellmembran der kleinen Formen in den Mutterparasiten.

Fig. 24a—26a. Umwandlung dieser neugebildeten Formen zu kleinen Parasiten.

Tafel IV—V.

Bau, Entwicklung und Heranwachsen der Histosporidien bei der ersten Hauptform.

Fig. 1—12a. Verschiedene Formen von Parasiten mit Bildung kleiner Parasiten in ihnen.

Fig. 13. Vereinzeltetes Vorkommen einer Parasitenzelle, in welcher eine Unmenge kleiner Parasiten sich bilden.

Fig. 13a. Bau der kleinen Parasitenformen, die in der Parasitenzelle Fig. 13 entstanden sind.

Fig. 14 u. 15. Wie Fig. 1—12.

Fig. 16. Bewegungsform eines jungen Parasiten und Entstehung kleiner Parasiten aus der nach einem sichtbaren Maschennetz zerfallenden Mutterkugel.

Fig. 17 u. 18. Umwandlung von Protoplasma.

Fig. 19. Völlige Auflösung des Kerns; Umwandlung von Protoplasma.

Fig. 20. Umwandlung von Kern und Protoplasma.

Fig. 21. Umwandlung von Protoplasma unter gleichzeitiger Bildung junger Parasitenformen; Protoplasmatische Umwandlung junger Parasitenformen deutlich unterscheidbar und erkennbar.

Fig. 22. Ähnlich wie Fig. 21.

Fig. 22a. Umwandlung und Entstehung des charakteristischen Baus der Parasitenzelle aus den jungen Formen. — Fig. 21 u. 22.

Fig. 23—29. Besonders charakteristische Formen beim Heranwachsen der Parasiten. Zugleich Entstehung kleiner Parasitenformen in ihnen.

Fig. 31—35. Cystenformen der Parasiten in verschiedenen Grössen, Umwandlung von Protoplasma und Verdickung der Zellmembran.

Fig. 30. Abschnürung kleiner Parasiten am Rande einer solchen Cystenform.

Tafel VI—VII.

Darstellung des Einzelkampfes zwischen Gewebszellkernen und Parasiten in ihrer ersten Hauptform.

Fig. 1—5a u. b. Einkerbungen des parasitären Zelleibes, Andringen der Gewebszellkerne; Bildung und Heranwachsen junger Parasitenformen. Allmähliches Schwinden des Protoplasmas.

Fig. 6—7. Abschnürung von Parasitenzellen bei weiterem Vordringen der Gewebszellkerne. Im Innern Bildung kleiner Parasitenformen.

Fig. 5a, 6a, 7a. Entstehen des charakteristischen Baus der kleinen Parasitenzelle aus den neugebildeten, kleinen Formen.

Fig. 8—11. Eindringen der Gewebszellkerne in die grossen Parasiten. Zurückweichen und Zerfall der Zellmembran der Parasiten.

Fig. 12 u. 13. Weiteres Eindringen der Gewebszellkerne in die grossen Parasiten. Schwund der Parasitenzellmembran und des Protoplasmas. Auftreten von Vacuolen und allmähliche Umbildung der neugebildeten, kleinen Formen zu Parasiten.

Fig. 14. Vollständiger Schwund des Protoplasmas und der Zellmembran des Parasiten. Grössenzunahme der gänzlich eingedrungenen Gewebszellkerne und Bildung von Protoplasma und der Gewebszellkerne von seiten des Gewebes.

- Fig. 15. Restieren der kleinen Parasitenformen und Reste von Kernsubstanzen von Parasiten, umgeben von den grösser gewordenen Gewebszellkernen und dem vom Gewebe neugebildeten Protoplasma.
- Fig. 16. Ebenso wie vorher (Fig. 15) und Bildung feiner Membranen zur Scheidung des vom Gewebe neugebildeten Protoplasmas in Gewebszellen und Gewebsabschnitten.
- Fig. 17—23. Ebenso wie Fig. 16 und Versuch der immer grösser werdenden Kerne, immer mehr die kleinen, von den ursprünglich grossen Parasiten übrig gebliebenen Histosporidien zu bedrängen und einzuschliessen. Vollständige Abteilung des Gewebes durch die gebildeten Membranen in Gewebszellen und Gewebsabschnitten.
- Fig. 22. Ebenso wie vorige Figuren (Methylenblau-Eosin-Färbung, s. Untersuchungsmethoden).

Tafel VIII—IX.

Bau, Entwicklung und Heranwachsen der Histosporidien bei der zweiten Hauptform.

- Fig. 1—10. Verschiedene kleine Parasitenformen.
- Fig. 11—14. Grösserwerden der jungen Parasitenzellen innerhalb der eigentlichen Zellmembran; Schwund des Protoplasmas.
- Fig. 12. Zwei heranwachsende Parasiten innerhalb einer Kontur.
- Fig. 13. Aussenden von Fortsätzen eines, innerhalb der eigentlichen Zellmembran herangewachsenen Parasiten durch seine neugebildete Zellmembran.
- Fig. 15—17. Kleine Parasitenzellen.
- Fig. 16. Darstellung einer Parasitenzelle mit typischem Kern.
- Fig. 18—35. Verschiedene heranwachsende, selbständige Parasitenformen, teilweise innerhalb der eigentlichen Zellmembran, teilweise ohne dieselbe; in einzelnen Aussenden von Fortsätzen durch ihre neugebildete Zellmembran hindurch (z. B. Fig. 19, 21, 23, 29, 30, 31, 32, 34); in anderen wiederum Bildung junger Formen, dargestellt durch die dunklere Färbung (z. B. in Fig. 19—23, 25, 32, 33, 35).
- Fig. 34. Deutliches Sichtbarwerden eines neuen Parasiten mit charakteristischem Kern innerhalb der homogenen Protoplasmasubstanz.
- Fig. 29, 32, 35. Erscheinen der sich unterbrechenden Zellmembran, teilweise sich kreuzend (Fig. 35, 40).
- Fig. 36, 38, 39. Abschnürung kleinerer oder grösserer Parasitenzellteile (bedingt durch den Kampf des Gewebes bzw. der Kerne) zu selbständigen Parasiten.
- Fig. 37—39. Erhebliches Aussenden von Fortsätzen, ausserhalb der ursprünglichen und ausserhalb der eigentlichen Zellmembran.
- Fig. 41—50. Umwandlung der protoplasmatischen Substanz von sehr verschiedenartigen kleineren und grösseren Parasiten durch allmähliches Eindringen der Gewebszellkerne. Auftreten von Vacuolen und Reifung der jungen, kleinen Parasitenformen.
- Fig. 50. Zurückweichen der Zellmembran beim Eindringen der Gewebszellkerne.

Tafel X—XI.

Darstellung des Einzelkampfes zwischen Gewebszellkernen und Parasitenzellen in ihrer zweiten Hauptform.

- Fig. 1. Sehr kleines Gewebsstück (Brustdrüse). Versuch zahlreicher Kerne, mehrere zusammenliegende Parasiten zu umzingeln.

- Fig. 2. Einzelner Parasit.
 Fig. 3. Eindringen der Kerne in einen Parasiten.
 Fig. 4 u. 5. Allmähliches Schwinden der Zellmembran einer ursprünglichen, grossen Parasitenzelle beim Eindringen der Gewebszellkerne. Auftreten von kleinen und grossen Vacuolen im eigentlichen Parasiten.
 Fig. 6—14. Zerfall der Parasiten selbst bei weiterem Eindringen der Gewebszellkerne. Auftreten von kleineren und grösseren glänzenden Körperchen (Zerfallsprodukte). Teilweise Vernichtung der letzteren durch die Gewebszellkerne.
 Fig. 15—22 Verschiedene, beim Angriff und Eindringen der Gewebszellkerne sich bildende Formen von Parasiten.
 Fig. 22. Deutlicher Zerfall und Zurückweichen der eigentlichen Zellmembran des Parasiten.
 Fig. 23—25 u. 27—29. Angriff und Eindringen der Gewebszellkerne in die Parasiten, wie vorher; zu gleicher Zeit Bildung von Protoplasma und Membranen von seiten des Gewebes in weiterem Kampfe gegen den Parasiten.
 Fig. 26. Einschluss des Parasiten durch Bindegewebe, deutliches Zurückweichen der Zellmembran.
 Fig. 30. Auftreten zahlreicher kleiner Parasiten. Schwund des Protoplasmas, allseitiges Zurückweichen der Zellmembran.
 Fig. 31. Vgl. Band I, Teil II, Text.
 Fig. 32. Interessante Parasitenform, entstanden durch Eindringen der Gewebszellkerne.
 Fig. 33. Einzelne kleine Parasiten.
 Fig. 34. Lympfgefäss, innerhalb des wuchernden Gewebes einen zerfallenen Parasiten (?) vortäuschend.
 Fig. 35 u. 36. Zurückweichen der parasitären Fortsätze infolge weiteren Vordringens der Gewebszellkerne. Veränderung des Protoplasmas. Auflagerungen von Fett.
 Fig. 35. Darstellung zweier verschiedener, nach Abschnürung durch Gewebszellkerne sich darbietenden Parasitenformen (oben und unten).
 Fig. 36. Ebenso wie Fig. 35. Der obere Parasit vollständig zerfallen.

Tafel XII—XIII.

Entwicklung der Histosporidien in der Haut und Kampf der Plattenepithelien gegen dieselben.

- Fig. 1. Ein Sporozoit in der Form, wie er aus dem Wasser in die Haut eindringt.
 Fig. 2 u. 3. Kleine Histosporidienzellen mit typischem Kern.
 Fig. 3—15. Heranwachsen kleiner Parasitenformen; Bildung von äusseren Zellmembranen bei einzelnen Parasitenzellen.
 Fig. 7, 10, 15 u. a. Bildung von Kernpunkten in den kleinen, sich neubildenden Parasiten (Fig. 8, 9 u. a.).
 Fig. 16. Heranwachsen eines kleinen Parasiten in der Mutterzelle.
 Fig. 17. Bildung zahlreicher, kleiner Parasiten.
 Fig. 18. Entstehen eines weiteren Parasiten in den bereits herangewachsenen jungen Parasiten innerhalb der Mutterzelle (dritte Generation).
 Fig. 19. Ebenso wie Fig. 17.
 Fig. 20. Ebenso wie Fig. 18.

- Fig. 20a. Veränderungen solcher sehr kleiner Formen (dritte Generation).
 Fig. 21. In Bewegung befindlicher Parasit mit typischem Kern.
 Fig. 22 u. 24. Direkte Teilungen der Parasiten.
 Fig. 23—30. Entstehen kleiner Formen, zugleich Bewegungen und Formveränderungen des Mutterparasiten (Fig. 27—30).
 Fig. 31. Parasit, in welchem der Kern nicht sichtbar zu machen ist (vgl. Text).
 Fig. 32—40. Fortlaufende Bildung von immer neuen und stets kleineren Parasiten innerhalb der ursprünglichen Mutterzelle; Entstehen von teilweise ineinandergeschachtelten, im Durchschnitt oft in konzentrischer Lage erscheinender Parasiten (Fig. 34 u. 37).
 Fig. 38 u. 39. Kleine Abschnürungen von parasitären Zellgebilden.
 Fig. 40. Parasit von häufig wiederkehrender Form.
 Fig. 41. Nasenkrebs; ein Parasit mit charakteristischem Bau innerhalb der ihn umgebenden Plattenepithelien. Zellkerne des Gewebes sehr vergrößert. Ein Teil der Plattenepithelien im weiteren Umfange bereits verhornt.
 Fig. 42. Nasenkrebs; sehr lebhaft Bewegungen des Parasiten innerhalb des von Epithelien eingeschlossenen Raumes.
 Fig. 43—55. Lippenkrebs.
 Fig. 43 u. 44. Lippenkrebs; Einschluss der Parasiten durch die teilweise bereits verhornten Plattenepithelien, letztere im weiteren Umfange noch nicht verhornt.
 Fig. 44a. Darstellung von Fig. 44 in schwacher Vergrößerung; die verhornten Plattenepithelien erscheinen teilweise als konzentrische Kreise, der dunkel gefärbte Parasit tritt bei dieser Vergrößerung aus dem mikroskopischen Bilde deutlich hervor.
 Fig. 45—49. Ähnlich wie Fig. 43 u. 44; Parasiten in verschiedenen Entwicklungsstadien, von mehr oder minder sich verhornenden Plattenepithelien umgeben.
 Fig. 50. Zerfall eines sich teilenden und abschnürenden Parasiten infolge gänzlichen Abschlusses durch die verhornten Plattenepithelien.
 Fig. 51—55. Allmähliches Eindringen der Gewebszellkerne in die Parasiten.
 Fig. 53—55. Zerfall der parasitären Mutterzelle.

Tafel XIV—XV.

Geschwulstgewebe der Haut.

- Fig. 1. Nasenkrebs; vollständiger Abschluss zweier, in der Entwicklung begriffener Parasiten durch konzentrische Schichten verhornter Plattenepithelien. Die Kerne der Plattenepithelzellen nach dem Zentrum zu deutlicher erkennbar als in der Peripherie.
 Fig. 2. „Gutartiges Epitheliom“ („spitzes Condylom“), einzelner Parasit, umgeben von den Plattenepithelien, die in der Peripherie bereits verhornt sind. Angriff der Kerne gegen den Parasiten selbst.
 Fig. 3. Nasenkrebs; ähnlich wie Fig. 1. — Drei Parasiten in verschiedener Entwicklung, von verhornten Plattenepithelien umgeben.
 Fig. 4. Lippenkrebs; Einschluss und vollständiger Abschluss einer Anzahl Parasiten, die teilweise in der Entwicklung begriffen, teilweise abgeschnürt und zerfallen, von umgewandelten Plattenepithelien umgeben sind.

Tafel XVI—XVII.

Darstellung verschiedener, besonders degenerativer Erscheinungen in kleineren grösseren und grossen Parasiten, sowohl bei der Entwicklung ihrer ersten (Fig. 1—31), als ihrer zweiten Hauptform (Fig. 32—44).

Fig. 1—19. Verschiedene Degenerationserscheinungen der Kerne, sowie neugebildeter junger Formen; zugleich Schwund des Protoplasmas, z. B. Fig. 1—8 u. 14—18 u. a.

Fig. 20—23. Ausströmen von Protoplasma (Zerfall der Parasiten infolge der Trennung des Gewebes vom Körper).

Fig. 24, 27 u. 28. Degeneration der Zellkerne bzw. der aus ihnen sich bildenden jungen Formen, ersichtbar durch die blassrosa Färbung, bei sehr dichtem, unversehrt feinkörnigem Protoplasma. (Folge der Trennung des Gewebes vom Körper?)

Fig. 25 u. 26. Ebenso wie Fig. 24, 27, 28 und zugleich Schwund des Protoplasmas.

Fig. 29. Ebenso wie vorher, eine Anzahl neugebildeter Parasitenformen in der parasitären Mutterzelle in Degeneration begriffen.

Fig. 30 u. 31. Ebenso wie vorher, Schlauchform der Parasiten.

Fig. 32 und folgende. Dieselben Degenerationserscheinungen wie vorher (Fig. 1—31).

Fig. 32 u. 33. Bei der zweiten Hauptform der Parasiten einfache Kerndegeneration und zugleich Zerfall des Protoplasmas.

Fig. 34 u. 35. Protoplasma noch unversehrt.

Fig. 36—39. Auftreten glänzender Körper (Zerfallsprodukte) in grossen Parasitenzellen (ähnlich wie Fig. 6—12 Tafel X—XI).

Fig. 40—42. Zerfall des ganzen Parasitenzelleibes in einzelne Stücke durch und nach Einkerbungen.

Fig. 40. Erkennen protoplasmatischer Fortsätze.

Fig. 43. Ähnlich wie Fig. 34, 35.

Fig. 44. Schwund des Kerns, weitere Degeneration des Protoplasmas durch Auftreten vollkommen heller Lücken.

Tafel XVIII—XIX.

Riesenformen der Histosporidien; Kampf des Gewebes gegen dieselben.

Fig. 1. Ein Riesenparasit, der infolge des Angriffes und Abschlusses des Gewebes durch eine Art Zerklüftung in mehrere Teile sich auflöst; zugleich Entstehung junger, kleiner Parasiten; deutlicher grosser Fortsatz des ursprünglich einheitlichen Parasiten sichtbar.

Fig. 2. Teilung und Abschnürung eines Riesenparasiten in zwei Teile, bedingt durch den Angriff des Gewebes bzw. der Gewebszellkerne in einen oberen und einen unteren Parasiten. Entstehung junger Formen und Auftreten von Degenerationserscheinungen sowohl in den grossen Mutterparasiten (Auftreten glänzender Körperchen und heller Lücken), als auch in den kleinen, neugebildeten Formen.

Fig. 2a u. b. Neugebildete, kleine parasitäre Organismen, die bereits in Degeneration übergehen.

Fig. 3. Zwei durch Teilung und Abschnürung von seiten des Gewebes entstandene und bereits getrennte Parasiten; in dem unteren Parasiten ein grosser

Fortsatz sichtbar (Auftreten glänzender Körperchen als Zerfallsprodukte), Bildung und zugleich teilweise Zerfall kleiner Formen.

- Fig. 4. Riesenparasit, der durch Einschluss des Gewebes an verschiedenen Stellen des Zelleibes in Zerfall gerät (deutlich helle Lücken u. a.); zugleich Heranwachsen der neugebildeten kleinen Formen; deutlich sichtbar werdende Zerklüftung und Zerfall der Zellmembran.
- Fig. 5. Weiterer, vollständiger Zerfall eines Riesenparasiten. Schwund der Zellmembran und Zerfall des Protoplasmas. Heranwachsen der kleinen neugebildeten Parasitenformen. Abschluss einzelner solcher jungen, bereits herangewachsenen Parasiten durch das Gewebe (oben).
- Fig. 5a. Ein kleiner neugebildeter, herangewachsener Parasit.
- Fig. 6. Wie Fig. 5. Vollständiger Zerfall des riesenhaften, parasitären Mutterindividuums und weitere Grössenzunahme der in ihm neugebildeten jungen Parasiten, von denen einige vom Gewebe (oben rechts, und unten) bereits ab- und eingeschlossen sind.
- Fig. 7. Ein Riesenparasit, dessen Zellmembran beim weiteren Vordringen der Gewebszellkerne, sich vielfach einbuchtend, zurückzieht. Zugleich Bildung zahlreicher junger Parasiten in ihm und Auftreten glänzender Körperchen als Zerfallsprodukte.
- Fig. 8. Lippenkrebs; Zerfall des Riesenparasiten, besonders am Rande, in mehrere einzelne, in Schlauchformen auftretende Individuen, einhergehend mit Bildung kleinerer und grösserer Individuen, bedingt durch den Einschluss der verhornten Plattenepithelien. Auftreten zahlreicher glänzender Körperchen als Zerfallsprodukte. Rechts unten Abschluss zweier kleineren Parasiten durch das Gewebe.
- Fig. 9. Ein regenwurmartig vordringender, schlauchförmiger Parasit.

Tafel XX—XXI.

Verschiedenartiges, frisches Geschwulstgewebe, die Lage, die Entwicklung und das Wachstum der Parasiten darstellend.

- Fig. 1. Frisches Geschwulstgewebe eines Mammatumors. „Adenom“ einer Hündin, kurze Zeit bestehend.
- Fig. 2. Frisches Geschwulstgewebe und Brustkrebs vom Menschen.
- Fig. 3—4. Frisches Geschwulstgewebe eines Mammatumors einer Hündin, längere Zeit bestehend.
- Fig. 5. Brustkrebs vom Menschen.
- Fig. 3a u. b und 5a u. b. Einzelne Parasitenzellen und Gewebe mit Gewebszellkernen (Zellen von Fig. 3 u. 5 in starker Vergrösserung). Randpartie eines Brustkrebses (Hündin).
- Fig. 5 u. 7—9. Schwache Vergrösserung.
- Fig. 6. Magenkrebs (Mensch).
- Fig. 8 u. 9. Darmkrebs (Mensch).
- Fig. 9a. Ein drüsiger Parasitenschlauch von Fig. 9 in starker Vergrösserung.
- Fig. 10. Ein Melanosarcom einer Brustdrüse einer Hündin.
- Fig. 10a. Eine Parasitenzelle von Fig. 10 in starker Vergrösserung.

Tafel XXII—XXIII.

Verschiedenartiges, ausgewachsenes Geschwulstgewebe, die Lage, die Entwicklung und den Zerfall des Parasiten darstellend.

Fig. 1. Lippenkrebs.

Fig. 2 u. 3. Teilweise zerfallener Brustkrebs.

Fig. 4. „Psammon“ (vgl. Text).

Fig. 5a u. b. Umzingelung je eines Parasiten durch Gewebszellkerne und Bindegewebsfasern. Drüsengewebe (starke Vergrößerung).

Fig. 6 u. 7. Brustdrüsenkrebs, teilweise in Degeneration.

Fig. 8a—c u. 9a—g. Kernteilungen und Bildung junger Parasiten.

Fig. 10. Frisches Brustdrüsengeschwulstgewebe einer Hündin (grosse Anzahl kleiner Parasitenzellen in einem Gesichtsfelde).

Fig. 10a u. b. Zerfallene kleine Parasitenzellen im Brustdrüsengewebe.

Fig. 11 u. 12. Teilweise zerfallener Darmkrebs.

Fig. 13. Erheblich zerfallener Darmkrebs.

Fig. 14a—g. Einzelne Parasiten des zerfallenen Darmkrebses in stärkerer Vergrößerung (Auftreten glänzender Körperchen als Zerfallsprodukte).

Tafel XXIV.

Cyclops quadricornis, Wirtstier (Zwischenwirt) der Sporenbildung der Histosporidien.

Tafel XXV.

Sporenbildung der Histosporidien in ihren zweiten Wirtstieren (Zwischenwirten).

Fig. 1—4. Verschiedene Parasitenzellen, wie sie, in der Art ihrer Lage zueinander, im Querschnitt der Cyclopiden anzutreffen sind.

Fig. 5—7. Vorbereitende Teilung und Umbildung der Kerne zur Sporenbildung.

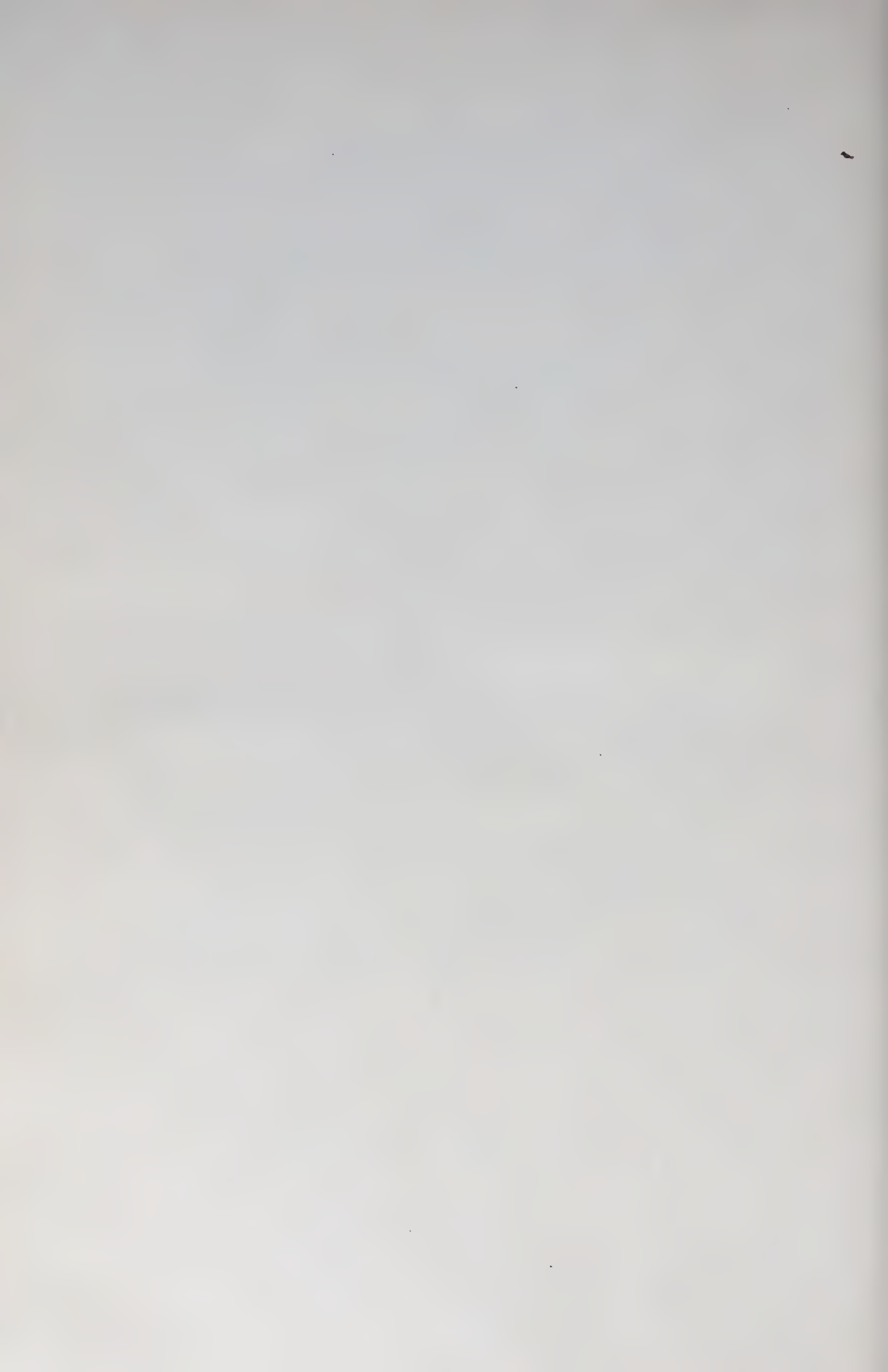
Fig. 8 u. 9. Erste Phase der Sporenbildung.

Fig. 10 u. 11. Zweite Phase der Sporenbildung.

Fig. 12a. Auftreten von zahlreichen Sporen.

Fig. 12b. Austreten der Sporen in das Wasser.

In bezug auf die Darstellung der Tafeln muss ich noch nachträglich erwähnen, dass die letzten Tafeln nicht mit der notwendigen Sorgfalt angefertigt sind; so wird ein geschultes Auge sämtliche kleinen, rötlich gefärbten Pünktchen welche die Nukleolen der Gewebszellkerne vorstellen sollen, auf den Tafeln XXI—XXII nicht innerhalb, sondern ausserhalb der Zellkerne dargestellt finden; auch ist das Protoplasma der Gewebszellen auf den Tafeln XVIII—XIX und besonders XXII—XXIII nicht mit genügender Richtigkeit in den Figuren wiedergegeben.





23.X.209.
Die Erreger und der Bau der Ges1906
Countway Library BED4971



3 2044 045 680 584

23.X.209.
Die Erreger und der Bau der Ges1906
Countway Library BED4971.



3 2044 045 680 584